

Министерство образования и науки Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого»  
(ФГБОУ ВПО «ТГПУ им. Л.Н. Толстого»)

Кафедра органической и биологической химии

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему:

**«Квантово-химическое моделирование получения 7-метил-1,5-динитро-  
3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она»**

**Выполнена:**

студенткой 5 курса  
группы 850181  
очной формы обучения  
специальности «Химия»  
факультета естественных наук  
Коновой Екатериной  
Николаевной

Тула - 2013

Работа выполнена на естественнонаучном факультете ТГПУ

им. Л. Н. Толстого

Научный руководитель – Якунина Инна Евгеньевна, кандидат химических наук, доцент

\_\_\_\_\_Якунина И.Е

Работа допущена к защите

Заведующий кафедрой органической и биологической химии

\_\_\_\_\_Атрощенко Ю. М.

Рецензент – Блохин И.В., кандидат химических наук, доцент кафедры химии Тульского государственного университета

\_\_\_\_\_Блохин И.В.

Защита состоится « » \_\_\_\_\_ 2013 г. в учебном корпусе №2 Тульского государственного педагогического университета им. Л. Н. Толстого ауд \_\_\_\_ в \_\_\_\_ ч.

Декан естественнонаучного факультета

« » \_\_\_\_\_ 2013 г. \_\_\_\_\_Шахкельдян И. В.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. МЕТОДЫ В КВАНТОВОЙ ХИМИИ.....</b>	<b>7</b>
<i>1.1.1. Неэмпирические методы .....</i>	<i>9</i>
<i>1.1.2. Полуэмпирические методы.....</i>	<i>13</i>
<b>1.2. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ВЕЩЕСТВА.....</b>	<b>16</b>
<i>1.2.1. Первое правило Вигнера-Витмера или запрет по спину .....</i>	<i>25</i>
<i>1.2.2. Второе правило Вигнера — Витмера или запрет по орбитальному моменту. ....</i>	<i>26</i>
<i>1.2.3. Правило сохранения орбитальной симметрии Вудворда — Хоффмана и корреляционные диаграммы.....</i>	<i>28</i>
<b>1.3. РЕАКЦИЯ МАННИХА В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ .....</b>	<b>30</b>
<i>1.3.1. Механизм реакции Манниха .....</i>	<i>30</i>
<i>1.3.2. Область применения конденсации Манниха.....</i>	<i>34</i>
<b>1.4. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА .....</b>	<b>36</b>
<b>ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>44</b>
<b>2.1. СИНТЕЗ 7-МЕТИЛ-1,5-ДИНИТРО-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-2- ОНА.....</b>	<b>44</b>
<b>2.2. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРИДНОГО АНИОННОГО АДДУКТА НА ОСНОВЕ 2-ОКСИ-3,5-ДИНИТРОПИРИДИНА.....</b>	<b>48</b>
<b>2.3. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ АНИОННОГО АДДУКТА 2-ОКСИ-3,5- ДИНИТРОПИРИДИНА .....</b>	<b>52</b>
<b>ГЛАВА 3. ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>63</b>
<b>3.1. СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПОДГОТОВКА РАСТВОРИТЕЛЕЙ.....</b>	<b>63</b>
<i>3.1.1. Синтез и очистка 2-гидрокси-3,5-динитропиридина.....</i>	<i>63</i>
<i>3.1.2. Подготовка реагентов и растворителей.....</i>	<i>63</i>

<b>3.2. ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 7-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,5-ДИНИТРО-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-2-ОНОВ (3) .....</b>	<b>64</b>
<b>3.3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>64</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>66</b>
<b>4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>67</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии в настоящее время является химия гетероциклических соединений, всё возрастающий интерес к которым обусловлен их повышенной биологической активностью, что открывает широкие перспективы для использования данного класса соединений в синтезе лекарственных препаратов, средств защиты растений, стимуляторов роста и т.д.

Поэтому разработка удобных методов синтеза гетероциклических соединений и исследование их свойств является весьма актуальной задачей. Особое место в разработке целенаправленных методов синтеза соединений данного класса принадлежит выбору субстрата, который должен содержать легко уходящую группу и активирующие заместители, обеспечивающие высокую скорость замещения, должен быть доступным и достаточно устойчивым в условиях реакции реагентом, отвечать требованиям целевого назначения. Анализируя вышеизложенные требования, а также имеющиеся литературные данные, следует отметить, что нитроароматические соединения представляют собой прекрасную сырьевую базу для синтеза разнообразных гетероциклических систем.

На кафедре органической и биологической химии ТГПУ им. Л.Н. Толстого проводятся исследования по синтезу 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, изучению их свойств, в том числе биологической активности. Разработанный сотрудниками кафедры метод синтеза гетероциклических соединений основан на реакции Манниха, где в качестве СН-кислот выступают анионные аддукты Яновского и Мезенгеймера производных динитроаренов. Полученные этим способом 3-азабицикло[3.3.1]нонаны, благодаря наличию нитрогрупп, способны легко трансформироваться в различные функции, являются ценными предшественниками соединений других классов – аминов, оксимов, карбоновых кислот и их производных.

Квантово-химические расчеты являются одним из теоретических методов, которые позволяют исследовать механизмы сложных органических реакций, оценить реакционную способность соединений в конкретном типе превращений, предсказать целевые и побочные продукты реакций. Таким образом, представлялось интересным осуществить квантово-химическое моделирование взаимодействия анионного аддукта Яновского 3,5-динитропиридин-2-ола в конденсации по Манниху с формальдегидом и метиламином с образованием 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она.

**Целью** данной работы является квантово-химическое моделирование двухстадийного процесса получения 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Квантово-химическое моделирование получения гидридного анионного  $\sigma$ -аддукта на основе 3,5-динитропиридин-2-ола.
2. Квантово-химическое моделирование реакции взаимодействия гидридного  $\sigma$ -аддукта с формальдегидом и метиламином, в условиях реакции Манниха.

# ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Методы в квантовой химии

Квантовая механика и статистическая физика позволяют дать исчерпывающее объяснение любым экспериментальным данным о реакционной способности органических соединений и предсказать возможные направления реакций. Однако для реализации этих возможностей необходимо располагать очень мощными ЭВМ и достаточно точными вычислительными методами. За последние годы в этих областях был достигнут существенный прогресс.[1] Химические институты получили возможность широко использовать быстродействующие ЭВМ, а благодаря быстрому развитию квантовой химии были разработаны достаточно эффективные полуэмпирические и неэмпирические варианты метода молекулярных орбиталей (МО), которые можно использовать для изучения реакционной способности больших молекул, представляющих интерес не только для органической химии, но даже для биохимии. С их помощью удастся установить, какие факторы определяют направление и относительный выход продуктов реакции, а также получить недоступную для эксперимента информацию о геометрии и электронной структуре переходных состояний. [2]

Все расчеты многоатомных молекул основаны на приближенных решениях уравнения Шрёдингера. Практика предъявляет два главных требования к уровню приближения и выбору расчетной схемы. Это, во-первых, достаточное соответствие результатов расчета результатам эксперимента и, во-вторых, достаточная экономичность расчетов, т. е. разумные затраты времени при выполнении их на быстродействующих ЭВМ. Из двух основных теорий химической связи - метода валентных связей и метода молекулярных орбиталей - последний имеет значительные преимущества при реализации на ЭВМ. Поэтому все основные расчетные методы современной квантовой химии используют приближение МО в

форме схемы ЛКАО МО Хартри-Фока-Рутаана. [3] В рамках этой схемы возможны как дополнительные усовершенствования расчетной модели (учет эффектов электронной корреляции), так и значительные упрощения, позволяющие на несколько порядков снижать затраты времени ЭВМ.

Вопрос о том, какой уровень приближения следует выбрать для решения той или иной задачи, решается в прямой зависимости от характера последней. Большая часть задач теоретической химии носит качественный характер, и ответы на них могут быть получены при помощи весьма простых расчетов, воспроизводящих лишь самые главные свойства волновых функций (узловые характеристики и порядок энергетических уровней граничных МО). Другая часть задач требует точной количественной оценки какого-либо одного или нескольких структурных и физических параметров (теплоты образования, электронного спектра поглощения и т. д.), тогда остальные свойства молекулы могут быть оценены менее точно. Обе эти группы задач, как правило, целесообразно решать, используя так называемые полуэмпирические методы квантовой химии в которых вычисления ряда интегралов в уравнениях Рутаана заменяются подстановкой эмпирических параметров, а большей частью этих интегралов вообще пренебрегают. [4]

Некоторые современные полуэмпирические методы обладают достаточно большой гибкостью, т. е. параметризованы таким образом, что позволяют с хорошей точностью предсказывать целый ряд свойств основных и возбужденных электронных состояний молекул при довольно малых затратах машинного времени.

Одно из особенно важных достоинств неэмпирических схем расчета состоит в том, что легко установить их строгую иерархию, основанную на сопоставлении получаемых с их помощью значений полной энергии. [5] Свойство вариационности неэмпирических методов дает возможность, улучшая постепенно форму искомой волновой функции, приближаться к результату, достигаемому вначале в хартри-фоковском пределе, а затем к результату, достигаемому точным решением уравнения Шредингера.



Поскольку каждый шаг на этом пути сопряжен с быстрым нарастанием затрат машинного времени исследователь останавливается на расчетной схеме той или иной степени сложности, обеспечивающей должный компромисс между желаемым уровнем точности решения и затратами машинного времени. Практика расчетов выработала определенные критерии для выбора подходящих при решении различных задач приближений неэмпирических расчетов, а также соответствующих полуэмпирических методов. [6]

### ***1.1.1. Неэмпирические методы***

Неэмпирические методы расчета необходимы для следующих главных целей: во-первых, для выяснения, насколько хорошо установленные экспериментальные факты описываются теорией, т.е. для установления пределов теории; во-вторых, для расчета свойств молекулярных структур или эффектов, которые затруднительно или невозможно (переходные состояния реакций) определить экспериментально; в-третьих, для обоснования и развития различных полуэмпирических схем расчета. [7]

Неэмпирические методы дают квантово-механическое описание состояний системы, исходя только из заданного числа электронов в ней, числа и зарядов ядер. Как правило, расчеты молекул в рамках неэмпирических методов выполняются в адиабатическом приближении, т.е. отдельно решается так называемая электронная задача - определение энергий и волновых функций электронов (электронных состояний) при фиксированных положениях ядер в пространстве, и ядерная задача - расчет энергий и волновых функций ядер в поле, создаваемом электронами в данном состоянии. [8]

При использовании метода Хартри-Фока-Рутаана главной характеристикой расчетной модели является выбор базиса орбиталей. Чем полнее этот базис, тем точнее воспроизводится полная энергия молекулы. [9]

Однако способность расчета предсказывать другие молекулярные свойства не всегда монотонно зависит от выбранного базиса и учета корреляционных эффектов. Наглядный пример — расчет дипольного момента ( $\mu$ ) молекулы воды: при минимальном базисе  $\mu = 1,82$  D, в расширенном почти до хартри-фоковского предела базисе  $\mu = 2,57$  D, в расширенном базисе с наложением конфигурационного взаимодействия  $\mu = 1,99$  D, в эксперименте  $\mu = 1,85$  D. [10]

Наиболее полный расчет производят по следующей схеме. Определяются электронные состояния, подлежащие исследованию, и для каждого состояния (или для системы состояний) задаются орбитали, образующие базис ЛКАО-приближения. Выделяется набор геометрических конфигураций ядер молекулы, для которых надо выполнить расчет электронной энергии и волновых функций. Например, для расчета энергии диссоциации HCl надо решить электронную задачу как минимум для двух расстояний между атомными ядрами - равновесного и достаточно большого. В ходе расчетов набор геометрических конфигураций ядер может изменяться, например при поиске равновесных конфигураций изомеров или переходных состояний. [11]

Для каждой из ядерных конфигураций рассчитываются молекулярные интегралы для оценки энергии каждого из электронных состояний и нахождения молекулярных орбиталей молекулы. Далее с помощью вариационных методов или методов возмущений теории эти данные уточняются с учетом согласованности движения электронов (электронной корреляции). Как правило, для этого используют метод валентных связей или метод конфигурационного взаимодействия, однако разрабатываются и другие подходы.[12] Полученные многоэлектронные волновые функции позволяют рассчитать свойства молекул, например дипольный момент, поляризуемость, матричные элементы операторов, отвечающие электронным квантовым переходам.

После выполнения указанных расчетов для каждого из электронных состояний молекулы находят равновесную геометрическую конфигурацию

ядер по полученным точкам на поверхности потенциальной энергии и аналитически определяют вид поверхности потенциальной энергии, например в виде модельных потенциалов Морса для двухатомных молекул. Аналогичным образом строят и поверхности, отвечающие зависимости свойств молекулы от конфигурации ядер. [13]

Для каждого электронного состояния поверхность потенциальной энергии определяет потенциал, в котором движутся ядра. Решая с каждой из поверхностей потенциальной энергии ядерное уравнение Шрёдингера (вариационным методом или методами теории возмущений), находят колебательно-вращательные энергетические уровни и отвечающие им волновые функции для данного электронного состояния. [14] Полученные результаты позволяют определить полную картину энергетических состояний молекулы как целого, т.е. все ее электронно-колебательно-вращательные состояния и соответствующие волновые функции и, как следствие, средние значения и матричные элементы операторов физических свойств. Найденные свойства молекул могут быть использованы для расчета макросвойств вещества методами статистической термодинамики, когда экспериментальное изучение практически невозможно.

Изложенная схема применения неэмпирических методов довольно условна и допускает существенные отклонения. Например, электронные состояния молекулы часто рассчитывают только методом молекулярных орбиталей, а ядерное движение - решением задачи о малых колебаниях вблизи равновесной ядерной конфигурации. [15] При вычислении и анализе свойств молекул также вводят различные приближения. Наиболее часто расчет считается выполненным с использованием неэмпирических методов, если в нем получена оценка поверхности потенциальной энергии только в какой либо ограниченной области изменения геометрической конфигурации ядер молекулы. Полный анализ молекулярной системы с помощью неэмпирических методов громоздок, т. к. требует описания всех изомеров данного соединения. Это делают лишь в тех случаях, если на поверхности

потенциальной энергии имеется большое число минимумов, разделенных невысокими барьерами, четко выраженные долины или другие особенности.

При использовании неэмпирических методов необходимо учитывать факторы, определяющие точность расчета и точность воспроизведения экспериментальных данных, поэтому название "неэмпирические" в существующей мере условно. Нередко схему расчета по неэмпирическим методам выбирают именно на основании хорошего согласия расчетных свойств с экспериментальными значениями (например, для дипольных моментов молекул). [16]

В настоящее время неэмпирические методы позволяют изучать особенности строения и взаимного расположения поверхности потенциальной энергии, механизм реакций, взаимодействие молекулы с электромагнитным излучением, постоянными или переменными внешними воздействиями (например, со стороны растворителей).[17] Наиболее распространено применение неэмпирических методов для малых молекул, для которых эти методы позволяют подчас получить практически полное описание с точностью, близкой или даже превосходящей экспериментальную. Развитие вычислительной техники позволяет проводить неэмпирическое исследование все более сложных систем, например аминокислот или их комплексов. Однако для последовательного анализа выделенного класса родственных соединений целесообразнее использовать методы, учитывающие их специфику. Обычно молекулы большого размера описывают с помощью полуэмпирических методов квантовой химии либо других методов моделирования химических систем.

### 1.1.2. Полуэмпирические методы

Полуэмпирические методы – это методы расчета молекулярных характеристик или свойств вещества с привлечением экспериментальных данных. По своей сути полуэмпирические методы аналогичны неэмпирическим методам решения уравнения Шрёдингера для многоатомных молекулярных систем, однако для облегчения расчетов в полуэмпирические методы вводятся дополнительные упрощения. [18] Как правило, эти упрощения связаны с валентным приближением, т. е. основаны на описании лишь валентных электронов, а также с пренебрежением определенными классами молекулярных интегралов в точных уравнениях того неэмпирического метода, в рамках которого проводится полуэмпирический расчет. Другие молекулярные интегралы (или их линейные комбинации) заменяются эмпирическими параметрами, значения которых определяются из условия совпадения расчетных и экспериментальных характеристик для определенных опорных молекул. [19]

Выбор эмпирических параметров основан на обобщении опыта неэмпирических расчетов, учета химических представлений о строении молекул и феноменологических закономерностей. В частности, эти параметры необходимы для аппроксимации влияния внутренних электронов на валентные, для задания эффективных потенциалов, создаваемых электронами остова, и т.п. [20] Использование экспериментальных данных для калибровки эмпирических параметров позволяет устранить ошибки, обусловленные упомянутыми выше упрощениями, однако лишь для тех классов молекул, представители которых служат опорными молекулами, и лишь для тех свойств, по которым параметры определялись.

Наиболее распространены полуэмпирические методы, основанные на представлениях о молекулярных орбиталях. В сочетании с ЛКАО-приближением это позволяет выразить гамильтониан молекулы через интегралы на атомных орбиталях  $s_a$ . При построении полуэмпирических

методов в молекулярных интегралах выделяют произведения орбиталей, зависящих от координат одного и того же электрона (дифференциальное перекрывание), и пренебрегают некоторыми классами интегралов. Например, если нулевыми считаются все интегралы, содержащие дифференциальное перекрывание  $c_a c_b$ , получается так называемый метод полного пренебрежения дифференциальным перекрыванием (ППДП, в зарубежной литературе CNDO-complete neglect of differential overlap). [21]

Применяют также частичное или модифицированно частичное пренебрежение дифференциальным перекрыванием (соответственно ЧПДП или МЧПДП, в зарубежной литературе INDO- intermediate neglect of differential overlap и MINDO-modified INDO), пренебрежение двухатомным дифференциальным перекрыванием - ПДДП, или neglect of diatomic differential overlap (NDDO), - модифицированное пренебрежение двухатомным перекрыванием (МПДП, или modified neglect of diatomic overlap, MNDO). Как правило, каждый из полуэмпирических методов имеет несколько вариантов, которые принято указывать в названии метода цифрой или буквой после косой черты. [22] Например, методы ППДП/2, МЧПДП/3, МПДП/2 параметризованы для расчетов равновесной конфигурации ядер молекулы в основном электронном состоянии, распределения заряда, потенциалов ионизации, энтальпий образования химических соединений, метод ЧПДП используется для расчета спиновых плотностей.[23] Для расчета энергий электронного возбуждения применяют спектроскопическую параметризацию (метод ППДП/С). Распространено также использование в названиях полуэмпирических методов соответствующих программ для ЭВМ. Например, один из расширенных вариантов метода МПДП называют Остинской моделью, как и соответствующую программу (Austin model, AM). Имеется несколько сотен различных вариантов полуэмпирических методов, в частности разработаны полуэмпирические методы, аналогичные методу конфигурационного взаимодействия. При внешней схожести разных вариантов полуэмпирических методов каждый из них можно применять для

расчета лишь тех свойств, по которым проведена калибровка эмпирических параметров. [24]

В наиболее простых полуэмпирических расчетах каждая молекулярная орбиталь для валентных электронов определяется как решение одноэлектронного уравнения Шрёдингера с оператором Гамильтона, содержащим модельный потенциал (псевдопотенциал) для электрона, находящегося в поле ядер и усредненном поле всех остальных электронов системы. Такой потенциал задают непосредственно с помощью элементарных функций или основанных на них интегральных операторов. [25]

В сочетании с ЛКАО-приближением подобный подход позволяет для многих сопряженных и ароматических молекулярных систем ограничиться анализом  $p$ -электронов, для координационных соединений - пользоваться расчетными методами теории поля лигандов и теории кристаллического поля и т.п. При изучении макромолекул, например белков, или кристаллических образований нередко пользуются полуэмпирическими методами, в которых электронное строение не анализируется, а определяется непосредственно по поверхности потенциальной энергии. Энергию системы приближенно считают суммой парных потенциалов взаимодействия атомов, например потенциалов Морса (Морзе) или Леннарда-Джонса. Такие полуэмпирические методы позволяют проводить расчет равновесной геометрии, конформационных эффектов, энергии изомеризации и т.п. Нередко парные потенциалы дополняют определенными для отдельных фрагментов молекулы многочастичными поправками. Полуэмпирические методы такого типа, как правило, относят к молекулярной механике. [26]

В более широком смысле к полуэмпирическим методам относятся любые методы, в которых определенные решением обратных задач параметры молекулярной системы используются для предсказаний новых экспериментальных данных, построения корреляционных соотношений. В этом смысле полуэмпирическими методами являются методы оценки

реакционной способности, эффективных зарядов на атомах и т. п. Сочетание полуэмпирического расчета электронного строения с корреляционными соотношениями позволяет оценивать биологическую активность различных веществ, скорости химических реакций, параметры технологических процессов. К полуэмпирическим методам относятся и некоторые аддитивные схемы, например, применяемые в химической термодинамике методы оценки энергии образования как суммы вкладов отдельных фрагментов молекулы. [27]

Интенсивное развитие полуэмпирических методов и неэмпирических методов квантовой химии делает их важными средствами современного исследования механизмов химических превращений, динамики элементарного акта химических реакции, моделирования биохимических и технологических процессов. При правильном использовании (с учетом принципов построения и способов калибровки параметров) полуэмпирические методы позволяют получить надежную информацию о строении и свойствах молекул, их превращениях.

## **1.2. Квантово-химическая интерпретация реакционной способности вещества**

Реакционная способность молекул — это их способность вступать в химическое взаимодействие. Качественно о реакционной способности судят по числу и разнообразию превращений, в которые способно вступать вещество. Один из вопросов, возникающих при изучении процесса превращения исходных веществ в продукты реакции, состоит в том, насколько «далеко» может пройти реакция в сторону образования конечных продуктов. Поскольку любая система стремится, как известно, к своему наиболее устойчивому состоянию, можно ожидать, что чем более устойчивы продукты реакции по сравнению с исходными веществами, тем сильнее должно быть смещено равновесие между ними в сторону продуктов. [28]



Очевидно, однако, что просто величина изменения общей энергии, сопровождающего превращение исходных веществ в продукты, которая легко может быть определена экспериментально, путем измерения теплоты реакции  $\Delta H$  (теплосодержание или *энтальпию* данного соединения обозначают обычно через  $H$ ), не может служить мерой различия их устойчивости, поскольку непосредственной корреляции между величиной  $\Delta H$  и константой равновесия реакции  $K$  не наблюдается. С одной стороны, известны сильно экзотермические реакции, характеризующиеся малыми значениями константы равновесия, а с другой стороны, некоторые эндотермические реакции характеризуются высокими значениями константы равновесия. Это ясно указывает на то, что при оценке относительной устойчивости химических соединений, наряду с энтальпией, необходимо учитывать какой-то дополнительный фактор.

Этот вывод находится в соответствии со вторым законом термодинамики, согласно которому упорядоченные системы стремятся к разупорядочению, причем мерой степени разупорядоченности системы служит ее *энтропия*  $S$ . В поисках условий, отвечающих наибольшей устойчивости, система всегда стремится к минимальному значению энергии (т. е. к минимуму энтальпии  $H$ ) и к максимально возможной в данных условиях степени разупорядоченности (т. е. к максимуму энтропии  $S$ ). Таким образом, условия, отвечающие относительной устойчивости системы, должны определяться компромиссом между значениями  $H$  и  $S$ . Величиной, выражающей результат такого компромисса, является *свободная энергия Гиббса*  $G$ , определяемая уравнением

$$G = H - TS$$

где  $T$ —абсолютная температура. Изменение свободной энергии в процессе реакции при данной температуре  $T$  равно

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$

Было показано, что стандартное изменение свободной энергии, сопровождающее переход исходных веществ в продукты реакции,  $\Delta G^0$

( $\Delta G^0$  - характеризует изменение свободной энергии в стандартных условиях, а именно в расчете на 1 моль при давлении 1 атм) связано с величиной константы равновесия  $K$  для данной реакции уравнением:

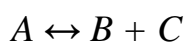
$$-\Delta G^0 = 2,303RT \lg K$$

Это уравнение показывает, что чем сильнее уменьшается свободная энергия (минус,  $\Delta G^0$ ) при переходе от исходных веществ к продуктам реакции, тем больше величина  $K$  и тем, следовательно, выше равновесная концентрация продуктов реакции. Очевидно, что минимальное значение свободной энергии соответствует равновесию между исходными веществами и продуктами реакции. [29] Поэтому для реакции, при которой свободная энергия остается неизменной ( $\Delta G^0 = 0$ ), константа равновесия  $K$  равна единице, т. е. в процессе такой реакции исходные вещества могут превратиться в продукты не более чем на 50%. Возрастанию абсолютного значения  $\Delta G^0$  соответствует быстрое уменьшение величины  $K$  (поскольку эта величина стоит под знаком  $\lg$ ), т.е. очень сильное уменьшение доли исходных веществ, способных превратиться в продукты; и, наоборот, - уменьшению абсолютного значения  $\Delta G^0$  соответствует быстрое возрастание величины  $K$ , т. е. увеличение доли исходных веществ, способных превратиться в продукты. Так, изменению свободной энергии, равному -10 ккал/моль, соответствует значение константы равновесия, равное приблизительно  $10^7$ , т. е. возможность практически полного превращения исходных веществ в продукты. Таким образом, если мы знаем величины стандартной свободной энергии исходных веществ и продуктов реакции (для большого числа органических соединений эти величины известны), то соответствующая информация дает нам возможность легко предсказать степень возможного превращения первых в последние. [30]

Вклад члена  $\Delta H$  в величину изменения свободной энергии  $\Delta G^0$  может быть оценен по разности энергий связей исходных веществ и продуктов реакции; приблизительное значение  $\Delta G^0$  для данной реакции часто может быть предсказано, исходя из таблиц стандартных энергий связи.

Энтропийный член, не может быть интерпретирован так просто, как член  $\Delta H$ . Физический смысл этого члена состоит в том, что он отражает число возможных способов, при помощи которых общая энергия системы может быть распределена между составляющими, ее молекулами, а также число возможных способов, при помощи которых энергия каждой из молекул может быть распределена между поступательной, вращательной и колебательной степенями свободы молекулы; наибольшая доля энергии приходится при этом на поступательную степень свободы молекулы.

Реакции, в процессе которых происходит увеличение числа частиц



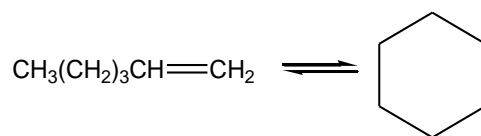
должны, очевидно, сопровождаться заметным возрастанием энтропии из за увеличения числа поступательных степеней свободы. Энтропийный член  $\Delta S$  в случае таких реакций может оказаться достаточным для того, чтобы уравновесить член  $\Delta H$  и обеспечить общее уменьшение свободной энергии; в результате состоянию равновесия будет соответствовать высокая концентрация продуктов. Если же такая реакция не эндотермична, а экзотермична (член  $\Delta H$  имеет знак минус), то она будет сопровождаться еще большим уменьшением свободной энергии (член  $\Delta G$  будет еще более отрицательным), и константа равновесия  $K$  будет соответственно еще большей.

В случае же реакций, в процессе которых происходит уменьшение числа частиц, энтропия уменьшается (член  $\Delta S$  отрицателен)

$$\Delta G = \Delta H - (-) T\Delta S$$

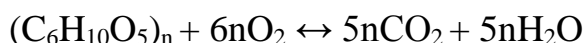
и, следовательно, даже если реакция экзотермична (член  $\Delta H$  имеет знак минус), то величина  $\Delta G$  все равно может оставаться положительной, т. е. свободная энергия может возрасть и состоянию равновесия будет соответствовать низкая концентрация продуктов. [31]

Реакции циклизации, например



сопровождаются уменьшением энтропии. Это уменьшение не столь велико по сравнению с реакциями, сопровождающимися уменьшением числа частиц и исчезновением соответствующей доли поступательных степеней свободы. Оно обусловлено в основном исчезновением вращательных степеней свободы вокруг ординарных связей углерод-углерод, существующих в исходных молекулах с открытой цепью и отсутствующих в циклических молекулах продукта реакции. Заслуживает внимания тот факт, что энтропийный член, в отличие от энтальпийного, включает температуру ( $T\Delta S$ ). Это приводит к тому, что относительный вклад каждого из них в изменение свободной энергии для одной и той же реакции, в зависимости от температуры, может быть различным.

Хотя отрицательное значение  $\Delta G^0$  является необходимым условием протекания реакции в данных условиях, тем не менее само по себе это условие недостаточно, так как оно ничего не говорит о том, насколько быстро исходные вещества могут превращаться в продукты. Так, например, в случае окисления целлюлозы

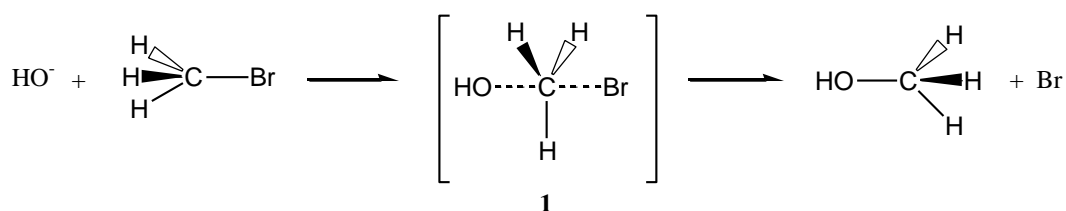


величина  $\Delta G^0$  отрицательна, а ее абсолютное значение достаточно велико, в результате чего равновесие этой реакции практически полностью смещено в сторону продуктов  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . [32]

Тем не менее, хорошо известно, что газеты, состоящие в основном из целлюлозы, можно спокойно читать на воздухе (и даже в атмосфере чистого кислорода) при комнатной температуре без опасности превращения их в газообразные продукты. Это объясняется тем, что, несмотря на сильное уменьшение свободной энергии, скорость окисления целлюлозы в обычных условиях очень низка; однако хорошо известно и то, что при повышении температуры эта реакция резко ускоряется. Превращение исходных веществ

в продукты реакции, несмотря на отрицательный знак величины  $\Delta G^\circ$ , почти никогда не протекает гладко, обычно на пути к продуктам реакции молекулам исходных веществ приходится преодолевать барьер.

Следует подчеркнуть, что переходное состояние представляет собой предельно неустойчивое сочетание реагирующих молекул, через которое они проходят в процессе реакции, и это состояние ни в коем случае нельзя путать с промежуточным соединением, которое реально может быть выделено. [29] Примером переходного состояния может служить состояние **1**, возникающее при щелочном гидролизе бромистого метила:



в процессе которого связь HO—C образуется еще до полного разрыва связи C—Br, и три атома водорода, связанные с углеродом, проходят через конфигурацию, в которой все они лежат в одной плоскости, образующей прямой угол по отношению к плоскости бумаги.

Высота барьера  $\Delta G^\ddagger$  носит название *свободной энергии активации* (чем выше этот барьер, тем медленнее протекает реакция), и она зависит, в соответствии с уравнением для свободной энергии активации

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$$

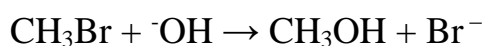
как от энтальпийного ( $\Delta H$ ), так и энтропийного ( $\Delta S$ ) членов.

Величина  $\Delta H^\ddagger$  (*энтальпия активации*) численно равна энергии, необходимой для растяжения или даже для разрыва связей, т. е. энергии, обеспечивающей возможность реализации реакции (например, растяжения связи C—Br в активированном состоянии **1**). Таким образом, для того чтобы реакция могла быть реализована, реагирующие молекулы должны обладать в момент столкновения каким-то минимальным запасом энергии (часто эту энергию называют просто *энергией активации* и обозначают  $\Delta E$ , имея при этом в виду величину  $\Delta H$ ). Хорошо известное возрастание скорости реакции

при повышении температуры обусловлено, по существу, возрастанием доли реагирующих молекул, запас энергии которых превышает требуемый минимум.

Член  $\Delta S^\ddagger$  (энтропия активации) характеризует степень упорядоченности системы. Если для образования переходного состояния необходимо, чтобы реагирующие молекулы расположились в пространстве строго специфическим образом одна по отношению к другой, а также чтобы запас их энергии в момент взаимодействия был сосредоточен в каких-то строго определенных связях, то образование такого переходного состояния будет сопровождаться заметным уменьшением энтропии (возрастанием степени упорядоченности) и вероятность его возникновения будет соответственно небольшой.

Экспериментальное исследование кинетики состоит в измерении скоростей исчезновения исходных веществ и/или появления продуктов реакции при данной температуре и при разных концентрациях участвующих в реакции веществ. За ходом реакции можно следить разными методами, например титрометрическим, колориметрическим, спектрометрическим и т. д., однако наиболее важный этап кинетического исследования состоит обычно не в самом процессе измерения скорости реакции, а в нахождении (методом проб и ошибок) формы уравнения, выражающего зависимость скорости реакции от концентрации реагирующих веществ. Так, например, кинетическое уравнение реакции:

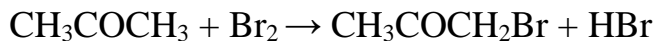


имеет вид

$$v = k [\text{CH}_3\text{Br}] [\text{}^-\text{OH}]$$

Величину  $k$  в этом уравнении называют константой скорости; реакция в целом, как и следовало ожидать, исходя из ее механизма, имеет второй порядок, тогда как в отношении каждого из реагентов ( $\text{CH}_3\text{Br}$  и  $\text{}^-\text{OH}$ ) она является реакцией первого порядка. Очень важным является то обстоятельство, что стехиометрическое соотношение между реагирующими

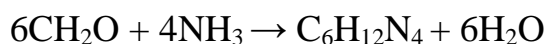
молекулами далеко не всегда определяет форму кинетического уравнения. Об этом свидетельствуют результаты исследования кинетики многих реакций и в частности катализируемой основаниями реакции бромирования ацетона:



Кинетическое уравнение этой реакции

$$v = k [\text{CH}_3\text{COCH}_3] [\text{OH}^-]$$

показывает, что ее скорость не зависит от концентрации брома, но зависит от основности среды. Поскольку бром входит в состав продукта, его концентрация не может не влиять на скорость какой-то из стадий реакции; таким образом, независимость суммарной скорости процесса от концентрации брома свидетельствует о том, что скорость этой стадии практически не оказывает влияния на измеряемую нами скорость процесса в целом. В действительности редко бывает так, чтобы органическая реакция представляла собой просто одностадийный процесс, в связи с чем стехиометрия суммарной реакции не отражает обычно истинного механизма. Это важное обстоятельство может быть хорошо проиллюстрировано на примере реакции образования гексаметилентетрамина:



Очевидно, что вероятность одновременного столкновения шести молекул  $\text{CH}_2\text{O}$  и четырех молекул  $\text{NH}_3$ , т. е. образования комплекса из десяти молекул, соответствующего суммарному уравнению реакции, практически равна нулю. Но даже в тех случаях, когда суммарное уравнение реакции не требует столь маловероятных ситуаций, истинные механизмы включают некоторое число следующих одна за другой стадий, каждая из которых требует столкновения обычно не более чем двух частиц. Очевидно, что в этих условиях реально измеряемая скорость реакции будет относиться к наиболее медленной, лимитирующей стадии, играющей роль как бы узкого горлышка бутылки, через которое должен пройти процесс превращения исходных веществ в продукты реакции. [32]

Если исходные вещества могут превращаться в два или большее число альтернативных продуктов, как это имеет место, например, при электрофильной атаке ароматических соединений, содержащих какой-нибудь заместитель, то соотношение между образующимися продуктами часто определяется относительными скоростями их образования: чем быстрее образуется данный продукт, тем выше его содержание в смеси конечных продуктов. Поскольку в этом случае состав смеси продуктов определяется кинетическими параметрами, соответствующий контроль называют *кинетическим*. Однако этот тип контроля не всегда имеет место. Если же одна или большее число реакций обратимы или если образующиеся альтернативные продукты могут в условиях реакции легко превращаться друг в друга, то состав смеси конечных продуктов может определяться уже не относительными скоростями образования каждого из них, а соотношением их термодинамических устойчивостей. Такой контроль носит название *термодинамического* или *равновесного*. Например, состав смеси продуктов, образующихся при нитровании толуола, контролируется кинетически, тогда как в случае реакции алкилирования по Фриделю - Крафтсу обычно имеет место термодинамический контроль. Тип контроля, определяющего состав смеси конечных продуктов, может зависеть в ряде случаев от условий проведения реакций; так, например, состав смеси продуктов, образующихся при сульфировании нафталина серной кислотой, контролируется при 80°C кинетически, а при 160°C — термодинамически.

В рамках теории абсолютных скоростей реакции устанавливается влияние строения соединений на предэкспоненциальный множитель (в выражении для константы скорости); энергия активации в этой теории не вычисляется и рассматривается как опытная величина. Квантовая химия позволяет оценить энергию активации. В различных превращениях электронные состояния химических систем стремятся оставаться неизменными, в частности, сохранить имеющиеся у нее признаки симметрии: суммарный спин состояния (S), орбитальный момент (L), а также

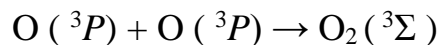


орбитальную симметрию рвущихся и образующихся связей. Несохраниение этих признаков означает «запрет» по симметрии на протекание реакции. Надо иметь в виду, что запрет по симметрии не означает невозможности протекания реакции. Однако запрещенные по симметрии реакции требуют, как правило, для их проведения высокой энергии активации.

Существует несколько правил отбора для осуществимости химических реакций. Невыполнение хотя бы одного из них означает запрет на протекание реакции.

### ***1.2.1. Первое правило Вигнера-Витмера или запрет по спину***

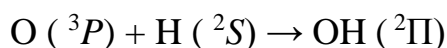
Реакция запрещена по спину, если среди спиновых состояний продуктов нет ни одного состояния,  $x$ -впадающего с одним из спиновых состояний исходных веществ. Например, реакция образования молекулы кислорода из атомов разрешена по спину:



Обозначим спиновые моменты атомов кислорода  $S_1$  и  $S_2$ . По правилу сложения моментов суммарный спин двух атомов кислорода может принимать следующие значения ( $S_1 \geq S_2$ ):  $S_1 + S_2, S_1 + S_2 - 1, \dots, S_1 - S_2 + 1, S_1 - S_2$ .

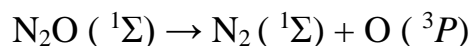
Так как для атомов кислорода  $S_1 = S_2 = 1$ , то возможные значения суммарных спинов 2, 1 и 0. Спин продукта реакции ( $S_3 = 1$ ) совпадает с одним из возможных значений спина исходных веществ. Следовательно, реакция разрешена по спину. Эта реакция не имеет других запретов и, как показывает опыт, протекает без потенциального барьера.

Аналогичный вывод можно сделать для реакции:



Так как  $S_1 = 1, S_2 = 1/2$ , то их суммарный спин может принимать значения  $1 1/2$  и  $1/2$ , одно из которых совпадает с  $S_3 = 1/2$ . Из экспериментальных данных следует, что эта реакция также протекает при энергии активации, равной нулю. [33]

В противоположность этому реакция:



запрещена по спину. Действительно, спин исходного вещества  $S_1 = 0$ , сумма же спинов продуктов реакции  $S_2 = 0$  и  $S_3=1$  принимает только одно значение, равное 1. Так как спины исходных веществ и продуктов не совпадают, то реакция «запрещена». Фактически эта реакция протекает, но с большой энергией активации (около 250 кДж/моль).

### ***1.2.2. Второе правило Вигнера — Витмера или запрет по орбитальному моменту.***

В ходе химического превращения сохраняется орбитальный момент системы, т.е. реакция запрещена по орбитальному моменту, если среди возможных орбитальных состояний продуктов реакции нет состояния, совпадающего с одним из орбитальных состояний исходных веществ. Это правило применимо для реакций, в которых сохраняется осевая (аксиальная) симметрия, т. е. атомы реагирующих молекул все время находятся на одной линии и могут образовывать только линейные молекулы.

Легко показать, что в приведенных выше примерах реакций образования  $\text{O}_2$  и  $\text{OH}$  из атомов орбитальные моменты в реакциях сохраняются. Действительно, в первой реакции имеем для исходных веществ орбитальные моменты  $\lambda_1 = \lambda_2 = 1$ . Следовательно, система имеет состояния с  $\Lambda = 2, 1$  и  $0$ . Продукт реакции находится в состоянии  $\Sigma\Lambda = 0$ . Так как это состояние имеется среди состояний исходных веществ, то реакция разрешена по орбитальному моменту.

Для удобства анализа реакций воспользуемся таблицами, построенными с помощью теории групп. Таблица 1 позволяет найти энергетические состояния линейной системы, состоящей из двух линейных молекул. Для этого ищем столбец, соответствующий состоянию одной молекулы, затем — строку, соответствующую состоянию другой молекулы,

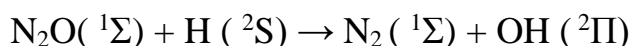
на пересечении находим набор состояний, характеризующий систему. Если у нас реагируют или получаются атомы, то их состояния, отвечающие симметрии относительно оси симметрии, можно определить с помощью таблицы 2.

**Таблица 1**

*Результирующая симметрия волновой функции линейной системы, состоящей из двух линейных молекул*

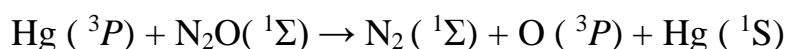
Первая молекула	Вторая молекула				Первая молекула	Вторая молекула			
	$\Sigma^+$	$\Sigma^-$	$\Pi$	$\Delta$		$\Pi$	$\Pi$	$\Sigma^+\Sigma^-$	$\Pi, \Phi$
$\Sigma^+$	$\Sigma^+$	$\Sigma^-$	$\Pi$	$\Delta$	$\Pi$	$\Pi$	$\Pi$	$\Sigma^+\Sigma^-$	$\Pi, \Phi$
$\Sigma^-$	$\Sigma^-$	$\Sigma^+$	$\Pi$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Pi, \Phi$	$\Sigma^+\Sigma^-$ Г

Рассмотрим, например, реакцию:



Нетрудно видеть, что спин в этой реакции сохраняется, а орбитальный момент — нет. Типу симметрии атомного состояния атома  $\text{H} ({}^2\text{S})$  соответствует (см. табл.2) тип симметрии относительно воображаемой оси связи  $\Sigma$ . Суммарное состояние исходных веществ (см. табл.1)  $\Sigma + \Sigma = \Sigma$ , а продуктов  $\Sigma + \Pi = \Pi$ . Так как состояния исходных веществ и продуктов не совпадают, то реакция «запрещена». На самом деле эта реакция идет, но с определенной энергией активации порядка 50 — 90 кДж/моль. Изменить симметрию можно за счет различных внешних воздействий, приводящих к изменению состояния. Чаще всего желаемый эффект достигается воздействием на исследуемые молекулы фотонов, электронно возбужденных атомов или катализаторов.

Рассмотрим, например, разложение  $\text{N}_2\text{O}$  при фотосенсибилизации ртутью. При этом используются атомы ртути в возбужденном состоянии:



Поскольку в данном случае процесс не ограничен спиновыми и орбитальными запретами, разложение протекает без осложнений.

Симметрия состояний атома относительно оси симметрии

Тип симметрии атомного состояния	Тип симметрии относительно оси симметрии	Тип симметрии атомного состояния	Тип симметрии относительно оси симметрии
$S_g$	$\Sigma^+$	$P_u$	$\Sigma^+ \Pi$
$S_u$	$\Sigma^-$	$D_g$	$\Sigma^+ \Pi$
$P_g$	$\Sigma^- \Pi$	$D_u$	$\Sigma^- \Pi \Delta$

К сожалению, класс реакций, подчиняющихся правилам запрета Вигнера — Витмера, очень ограничен, хотя многие из них важны, например реакции в пламени, при взрывах и в фотохимии. Попытка распространить эти правила на многоатомные нелинейные молекулы оказалась неудачной. [34]

### 1.2.3. Правило сохранения орбитальной симметрии Вудворда — Хоффмана и корреляционные диаграммы

Существуют реакции, протекающие с высоким потенциальным барьером, которые нельзя описать с помощью правил Вигнера — Витмера. Реакция димеризации этилена в циклобутан:



является примером превращения в нелинейной системе, имеющей большую энергию активации, наличие которой не может быть предсказано правилами Вигнера — Витмера.

Вудворд и Хоффман показали, что этот барьер может быть связан с несохранением симметрии определенных молекулярных орбиталей в ходе реакции. Если занятые орбитали исходных веществ одинаковы по симметрии только с занятыми орбиталями продуктов реакции, то реакция по правилу Вудворда — Хоффмана считается разрешенной и протекает практически без потенциального барьера. Если же какая-либо из занятых орбиталей реагирующих веществ коррелирует с незанятыми орбиталями продуктов реакции (или наоборот), то реакция является запрещенной. При этом она может

протекать, но обычно с высоким потенциальным барьером или совсем по другому механизму.

При анализе сохранения признаков симметрии, особенно в сложных случаях, пользуются корреляционными диаграммами. Различают корреляционные диаграммы (КД) орбиталей и корреляционные диаграммы состояний. *Корреляционные диаграммы орбиталей* — это схема, которая в координатах «энергия» — «координата реакции» показывает переход орбиталей исходных веществ в орбитали продуктов реакции той же симметрии. На *корреляционной диаграмме состояний* изображаются уровни энергий всей системы в целом и их изменение в ходе реакции. При построении корреляционных диаграмм необходимо соблюдать два правила.

*Правило сохранения симметрии волновой функции* (или молярных орбиталей) системы в ходе реакции (спин  $S$ , орбитальный момент  $\lambda$  и  $\Lambda$ , симметрия  $g$  и  $u$ ,  $+$  и  $-$ ).

*Правило непересечения*, согласно которому корреляционные линии, отвечающие состояниям (орбиталям) одинаковой симметрии, не пересекаются. Если при построении КД такое пересечение выявляется, то это означает запрет на протекание реакции, т. е. реакция протекает с высоким потенциальным барьером.

В настоящее время квантово-химический анализ реакционной способности, использующий корреляционные диаграммы, широко применяется для предсказания синтезов органических соединений, для анализа разнообразных газофазных реакций, реакций в конденсированных фазах, а также элементарных стадий каталитических процессов. [35]

### 1.3. Реакция Манниха в синтезе биологически активных соединений

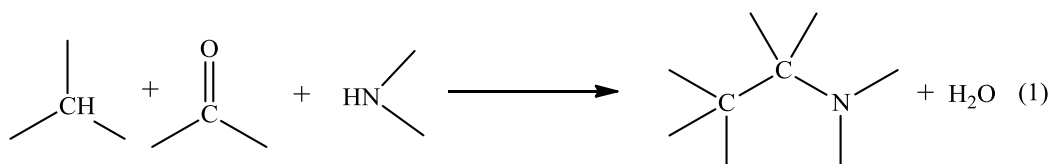
#### 1.3.1. Механизм реакции Манниха

В органической химии важную роль играют реакции, приводящие к образованию новой углерод - углеродной связи, так как они позволяют проводить построение углеродного скелета молекулы. Еще важнее реакции, которые одновременно с образованием новой углерод - углеродной связи позволяют ввести в структуру синтезируемой молекулы какую-либо функциональную группу.

Конденсация, открытая немецким химиком Карлом Маннихом в 1917 году, является как раз такого типа реакцией, в связи с этим она занимает важное место в синтетической органической химии.

Реакция Манниха заключается в конденсации аммиака (первичного или вторичного амина, обычно в виде солянокислой соли) с формальдегидом и соединением, содержащим, по крайней мере, один достаточно реакционноспособный атом водорода. В результате этой реакции происходит замена активного атома водорода на аминотетильную или замещенную аминотетильную группу.

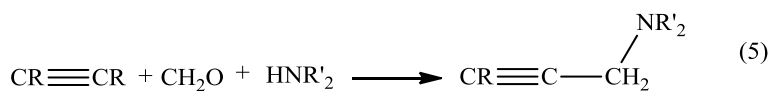
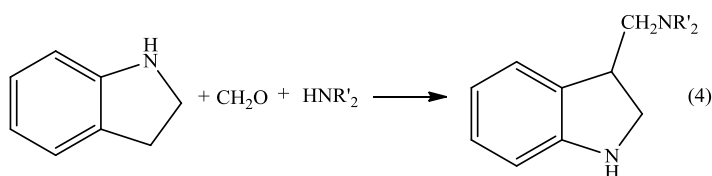
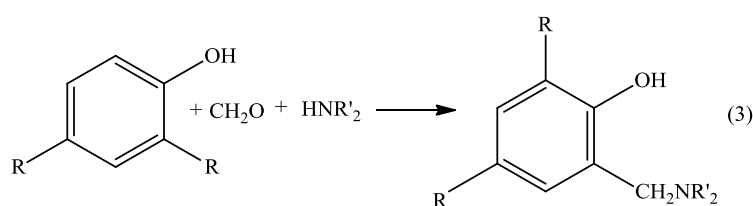
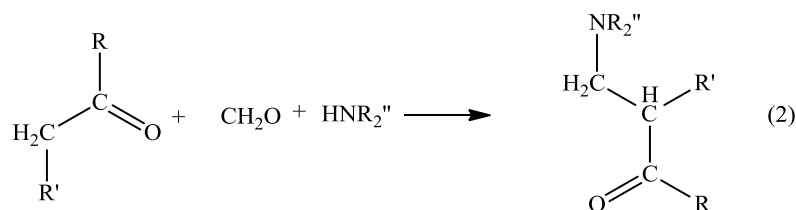
В общем виде реакцию Манниха можно записать так:



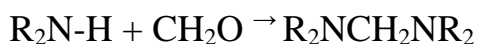
Как видно из обобщенной схемы, в реакции Манниха участвуют обычно три компонента. Это субстрат — соединение, подвергаемое аминотетилированию, карбонильная компонента и аминная компонента. В результате реакции Манниха образуется продукт аминотетилирования или так называемое *основание Манниха*, а также выделяется молекула воды [37].

Субстратом в реакции Манниха может быть большой класс органических соединений: кетоны, имеющие, по крайней мере, один реакционноспособный водородный атом, фенолы, содержащие не более одного заместителя в *орто*-положении, терминальные алкины (то есть

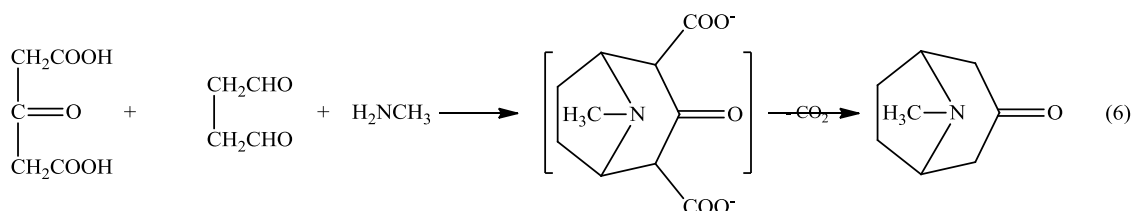
монозамещенные ацетилены), нитроалканы, гетероциклические соединения (например, индол) и ряд других. Необходимым условием участия таких соединений в качестве субстрата в реакции Манниха является наличие свободного водородного атома по отношению к активирующей функциональной группе.



В качестве субстрата с подвижным атомом могут выступать и различные спирты, тиолы, амины, фосфины и другие соединения. В этом случае говорят соответственно о S-, O-, N-, P- т.д. аминотилровании.

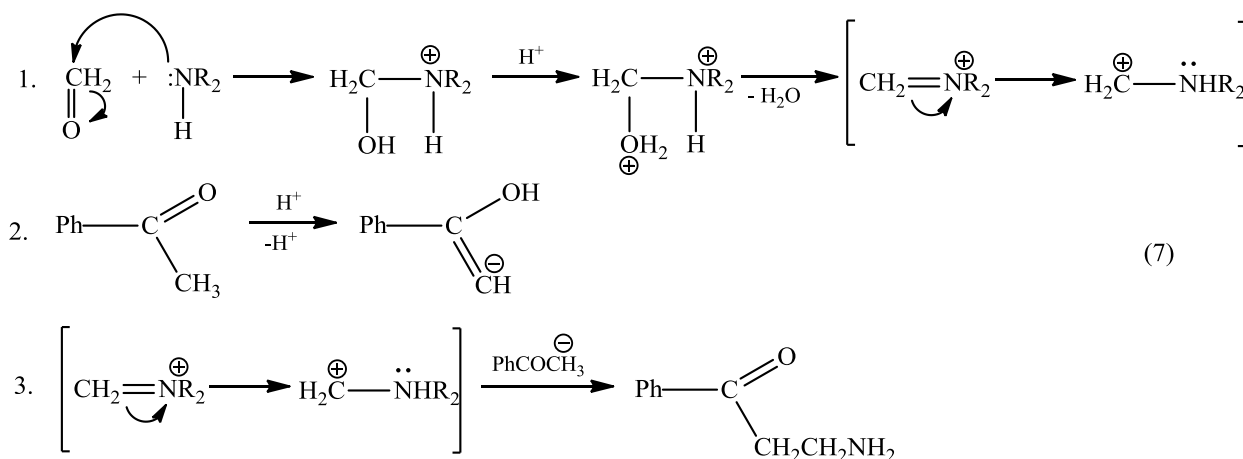


Как карбонильная компонента обычно выступает простейший альдегид — формальдегид, хотя могут применяться и другие альдегиды как алифатического, так и ароматического ряда, а также кетоны.



Аминная компонента традиционно представлена вторичными аминами, хотя в случае синтеза циклических соединений можно использовать первичные амины и даже аммиак [39].

Механизм реакции заключается в том, что первоначально происходит атака карбонильного атома углерода атомом азота, несущим неподеленную электронную пару. Дальнейшее протонирование (реакция проводится в кислой среде) и отщепление молекулы воды приводит к образованию катиона. В случае аминометилирования кетона образовавшийся иминиевый катион атакует енольную форму кетона. (в растворе для альдегидов и кетонов, содержащих, по крайней мере один водородный атом, характерна кето-енольная таутомерия, заключающаяся в миграции этого атома водорода к кислороду карбонильной группы. Этот процесс катализируется кислотой. Карбанион, образующийся из С-Н кислотной компоненты, например из ацетофенона, атакует положительно заряженный атом углерода в катионе с образованием основания Манниха.



Если в соединении, вступающем в конденсацию, реакционноспособные атомы водорода расположены у двух или у нескольких атомов углерода, то замещенные аминометильные группы могут занять в



молекуле различные положения, в результате чего получится смесь изомеров [38].

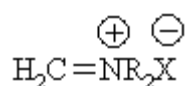
При проведении реакции учитывают следующие условия:

- основание Манниха обычно можно получить лишь в том случае, когда применяемый амин имеет большую нуклеофильность, чем участвующее в реакции С-Н кислотное соединение. В противном случае формальдегид взаимодействует с метиленовым компонентом по типу альдольной конденсации;

- направление реакции в значительной степени определяется кислотностью среды, поскольку нуклеофильность С-Н кислотного соединения и амина зависит от рН. Так, наиболее выгодно использовать амины в виде их хлоргидратов или солей других кислот. В то же время для подавления отрыва протона от метиленовой компоненты реакцию проводят в кислой среде.

- однородный продукт реакции получается только при использовании вторичных аминов. Аммиак и первичные амины могут реагировать с заменой всех стоящих у азота атомов водорода [39].

Одним из усовершенствованных методов является использование заранее приготовленных иминиевых солей:



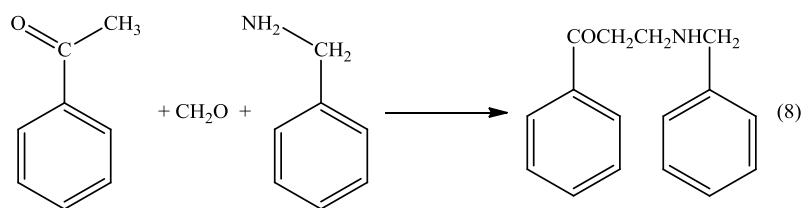
Иминиевые соли представляют собой продукт взаимодействия карбонильного и иминиевого компонентов реакции Манниха, только это "взаимодействие" было проведено заранее, отдельно от всего синтеза. Использование заранее приготовленного промежуточного вещества, иминиевой соли, позволяет проводить аминометилирование в отсутствие кислоты, быстро и при комнатной температуре, поскольку иминиевая соль характеризуется высокой реакционной способностью. Которая объясняется тем, что иминиевая соль представляет собой стабилизированный карбокатион. Высокая реакционная способность иминиевых солей

накладывает некоторые ограничения на выбор растворителя для проведения реакции аминометилирования. В данном случае используют высокополярные растворители (для того чтобы соль находилась в растворе), неспособные к химическому взаимодействию с иминиевой солью: ацетонитрил, диметилсульфоксид, диметилформамид и т.д. Таким образом, в этой модификации реакция сводится к простому перемешиванию субстрата с иминиевой солью в подходящем растворителе при комнатной температуре [39,40].

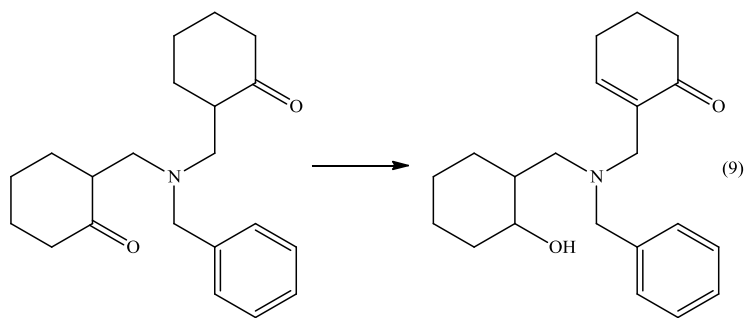
### 1.3.2. Область применения конденсации Манниха

Конденсация Манниха является незаменимой в органическом синтезе и дает широкую возможность для получения различных органических соединений.

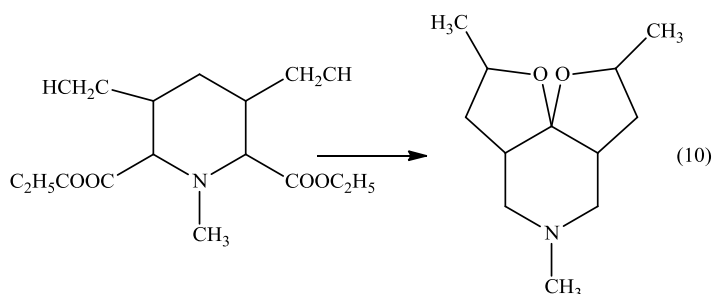
Так при взаимодействии солянокислого бензиламина, формальдегида и ацетофенона образуется смесь двух веществ: первое из них образуется из одного моля бензиламина, одного моля ацетофенона и одного моля формальдегида, а второе - из одного моля бензиламина, двух молей ацетофенона и двух молей формальдегида. Второе вещество нестойко и циклизуется в производное пиперидина.



Таким же образом солянокислый бензиламин конденсируется и с циклогексаноном, причем в процессе реакции продукт, образованный с участием двух молекул циклогексанона, превращается в производное гидрированного изохинолина [41].



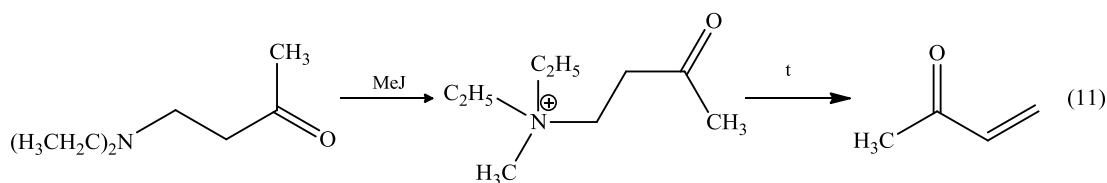
При гидролизе и декарбоксилировании диэтилового эфира 1-метил-3,5-диаллил-4-пиперидон-3,5-дикарбоновой кислоты (полученной из диэтилового эфира  $\alpha,\alpha'$ -диалилацетондикарбановой кислоты, двух молей формальдегида и одного моля метиламина), образуется трициклическая система.



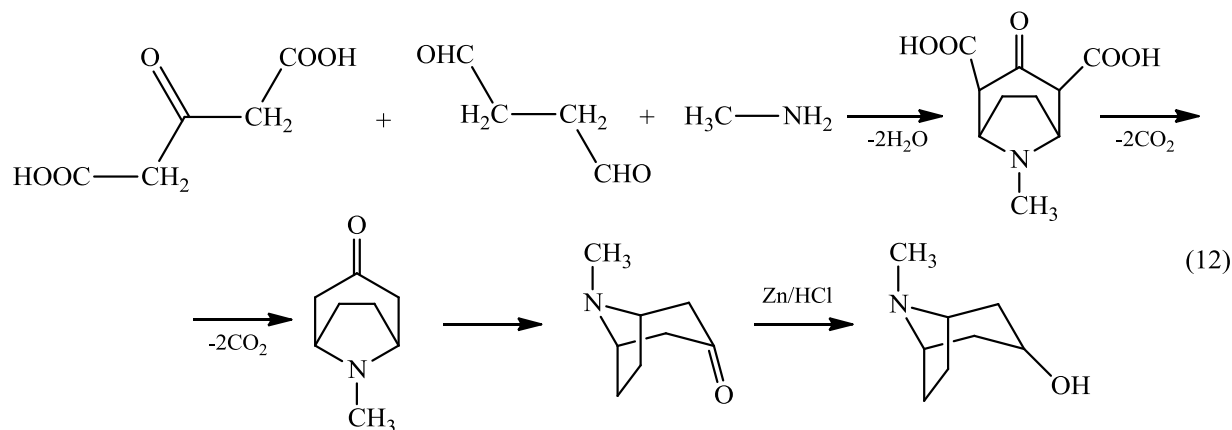
В современной синтетической органической химии находит применение как сама реакция Манниха, так и основания Манниха в качестве исходных веществ для дальнейших превращений [42].

Основания Манниха, полученные из кетонов и альдегидов, используются как предшественники енонов (соединений, содержащих одновременно кратную углерод-углеродную связь и карбонильную группу). Возможность подобного использования основывается на том, что основания Манниха довольно легко отщепляют диалкиламинную группу при нагревании.

Этому процессу способствует предварительная кватернизация азота посредством, например, метилйодида:



Реакция Манниха имеет большое значение при синтезе ряда алкалоидов. Так, например, тропинон, восстановлением которого получают тропин, синтезируют путем двойной конденсации по Манниху янтарного диальдегида, метиламина и ацетондикарбоновой кислоты [43].



Реакция Манниха используется для синтеза N-замещенных β-аминокетонов. Эти соединения могут обладать фармакологической активностью (анестезирующее средство – фаликаин) [43].

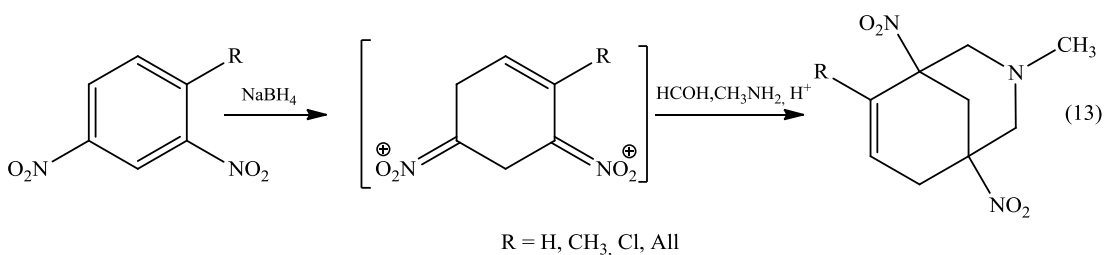
#### 1.4. Синтез производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана

Одним из перспективных классов химических веществ являются 3-азабицикло[3,3,1]нонаны, среди производных которых найдены новые эффективные фармакологически активные вещества, используемые при лечении сердечнососудистых и желудочно-кишечных заболеваний, а также в качестве нейротропных и психотропных средств и др. Поэтому расширение круга соединений этого класса и изучение их свойств является актуальной задачей.

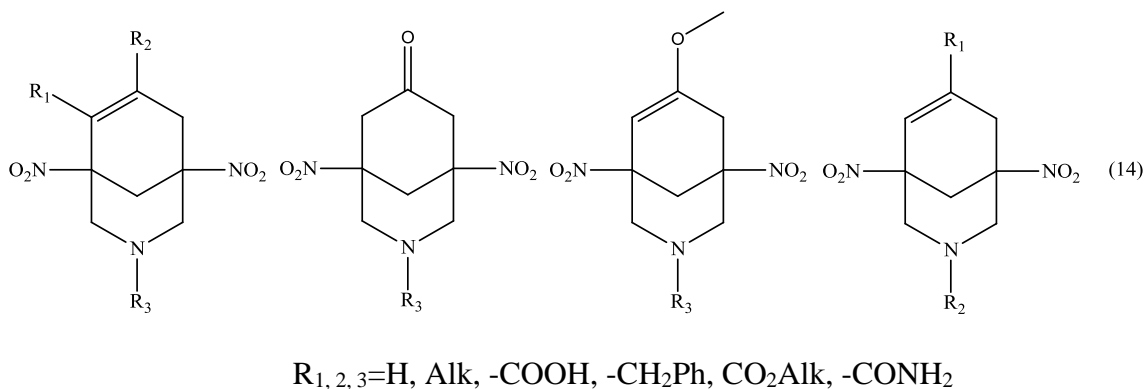
Гетероаналоги бицикло[3.3.1]нонанов являются структурными фрагментами терпеноидных алкалоидов и находят применение в качестве биологически активных веществ. В последнее время выявлена антиаритмическая активность производных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонана. Метод их синтеза включает восстановление связей

C=C бензольного кольца, активированных *meta*-расположенными нитрогруппами, под действием NaBH<sub>4</sub> или KBH<sub>4</sub> и последующую двойную реакцию Манниха с формальдегидом и первичными аминами.

Впервые соединения этого ряда были получены в 1960-х г.г. Т. Севериным. В качестве полинитросоединений были взяты замещенные 2,4-динитробензолы, которые восстанавливаются боргидридом натрия.

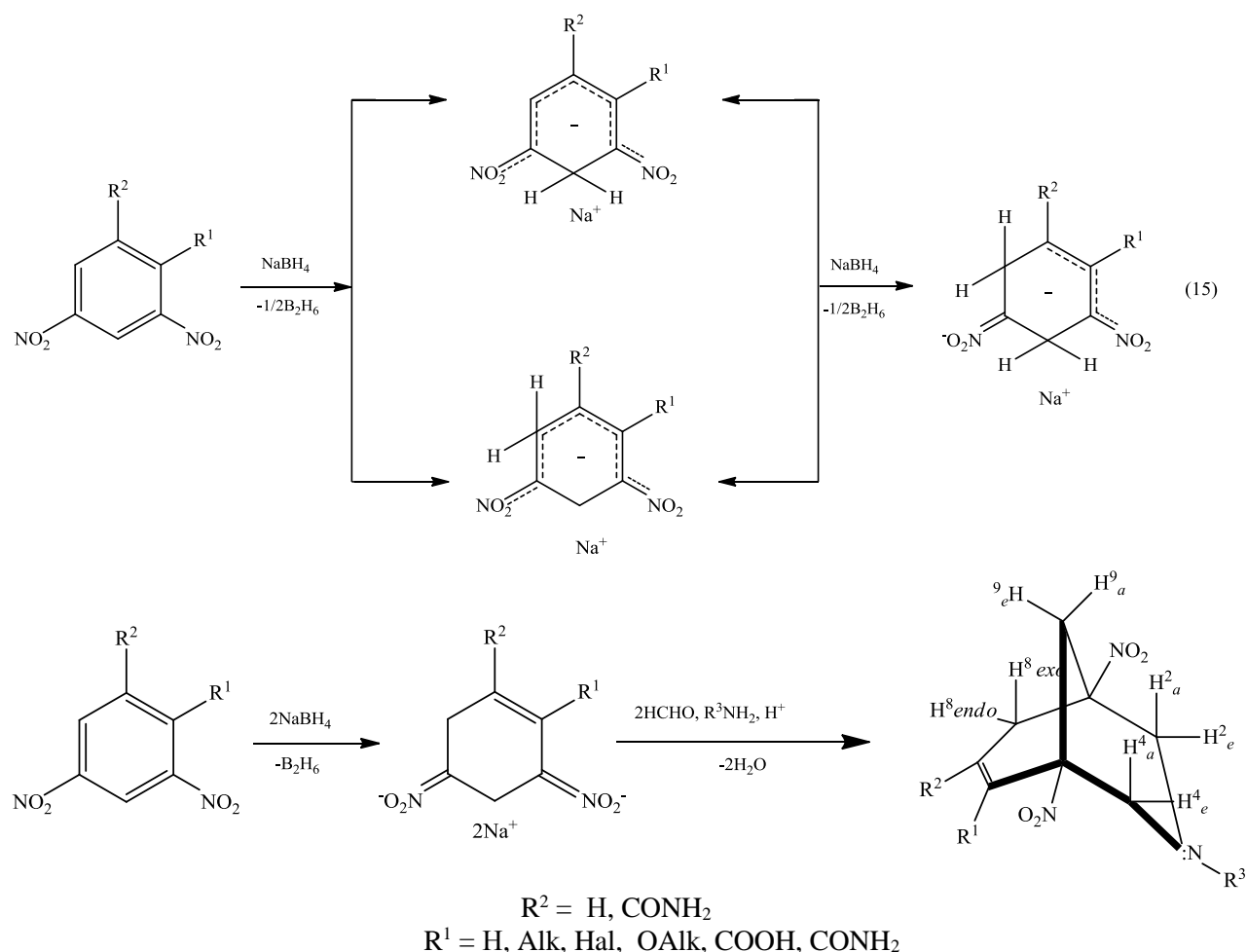


Кроме того, в литературе говорится о том, что двойная реакция Манниха проходит с продуктами восстановления различных как моно-, так и дизамещенных динитробензолов, а так же с широким рядом первичных аминов [48,49]:



Поскольку анионы динитроциклогексенов являются ключевыми интермедиатами в синтезе 3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов, было детально изучено взаимодействие ряда производных 1,3 - динитробензолов с тетрагидридоборатами щелочных металлов. Согласно полученным данным, взаимодействие 1-R-2,4- и 1-R-3,5-динитробензолов с тетрагидридоборатами щелочных металлов протекает с образованием изомерных аддуктов (15), отличающихся местом присоединения гидрид-иона к нитросоединению, причем возможность их образования связана с природой заместителей в

кольце нитроарена. По данным квантово-химических расчетов, реакция 1,3-динитробензолов с эквимольным количеством гидрид-иона протекает под влиянием зарядового фактора, который доминирует над орбитальным и термодинамическим факторами:



Присоединение второй нуклеофильной частицы к  $\sigma$ -аддуктам протекает региоселективно при согласованном действии орбитального, зарядового и термодинамического факторов и сопровождается образованием двухзарядных диаддуктов (15). Несмотря на высокую лабильность этих интермедиатов, некоторые из них были выделены в индивидуальном виде и идентифицированы спектральными методами.

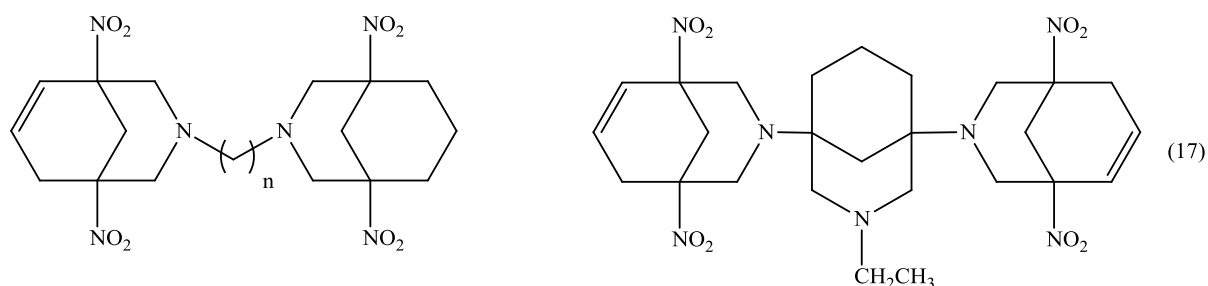
Динатриевые соли 3,5-бис(аци-нитро)-1-циклогексенов (15) без выделения из реакционной смеси подвергали аминометилированию по Манниху. В результате был синтезирован ряд 1,5-динитропроизводных 3-

азабицикло[3.3.1]нон-6-енов (16), выход которых зависит от природы и положения заместителя R в исходном динитроарене и основности первичного амина [11,12]. Максимальным выходом (85%) целевого продукта характеризуется реакция, в которой используется незамещенный 1,3-ДНБ и в качестве аминной компоненты — метиламин.

В последнее время все более широкое использование в таких областях медицинской практики, как диагностика и лечение раковых и вирусных заболеваний, иммунологические исследования, стали получать полициклические полиаминокарбоновые кислоты [45]. В связи с этим нами была изучена возможность использования разнообразных алифатических и ароматических карбоновых кислот для синтеза азабициклононановых структур.

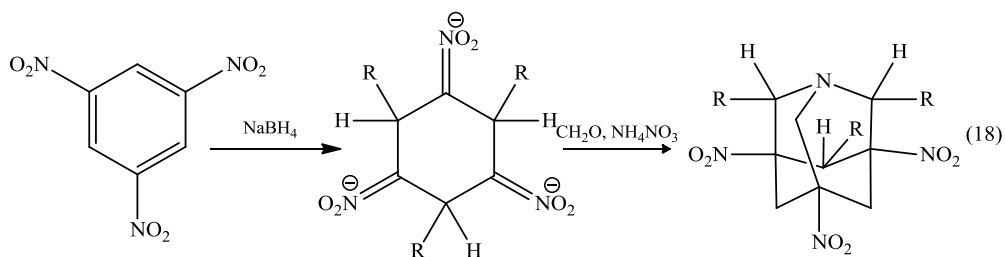
$\gamma$ -Аминомасляная кислота и её производные играют важную роль в обменных процессах головного мозга. Аналоги этой кислоты, содержащие 3-азабицикло-[3.3.1]нонановый фрагмент, могут быть синтезированы исходя из 3,5-динитробензойной кислоты и ее производных.

Введение в реакцию Манниха алифатических диаминов дало возможность синтезировать с выходом 35-50 % соединения, содержащие два бициклононеновых фрагмента, что было подтверждено данными РСА. Соединение этой структуры было получено при использовании в качестве аминной компоненты предварительно восстановленного до диамина 3-этил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена (17).

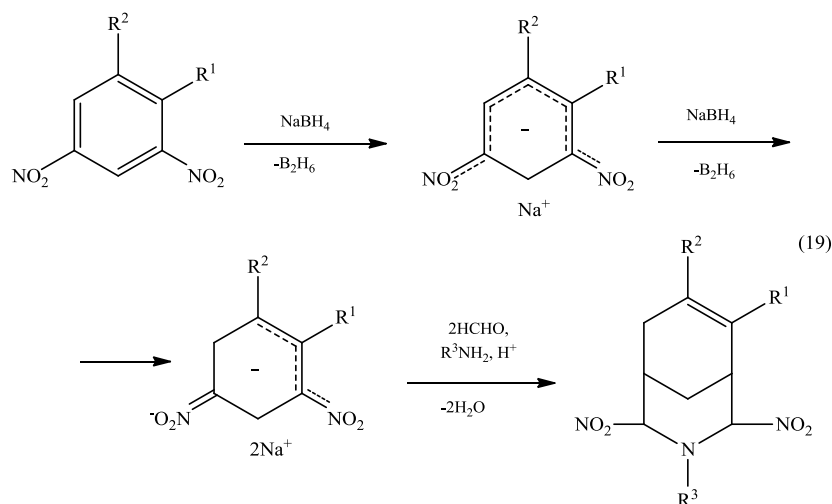


При взаимодействии TNB с боргидридом натрия или алкилмагнийбромидом образуется соль, которая в тех же условиях вступает

в тройную реакцию Манниха с образованием 3,5,7-тринитро-1-азаадамонтана[46]:

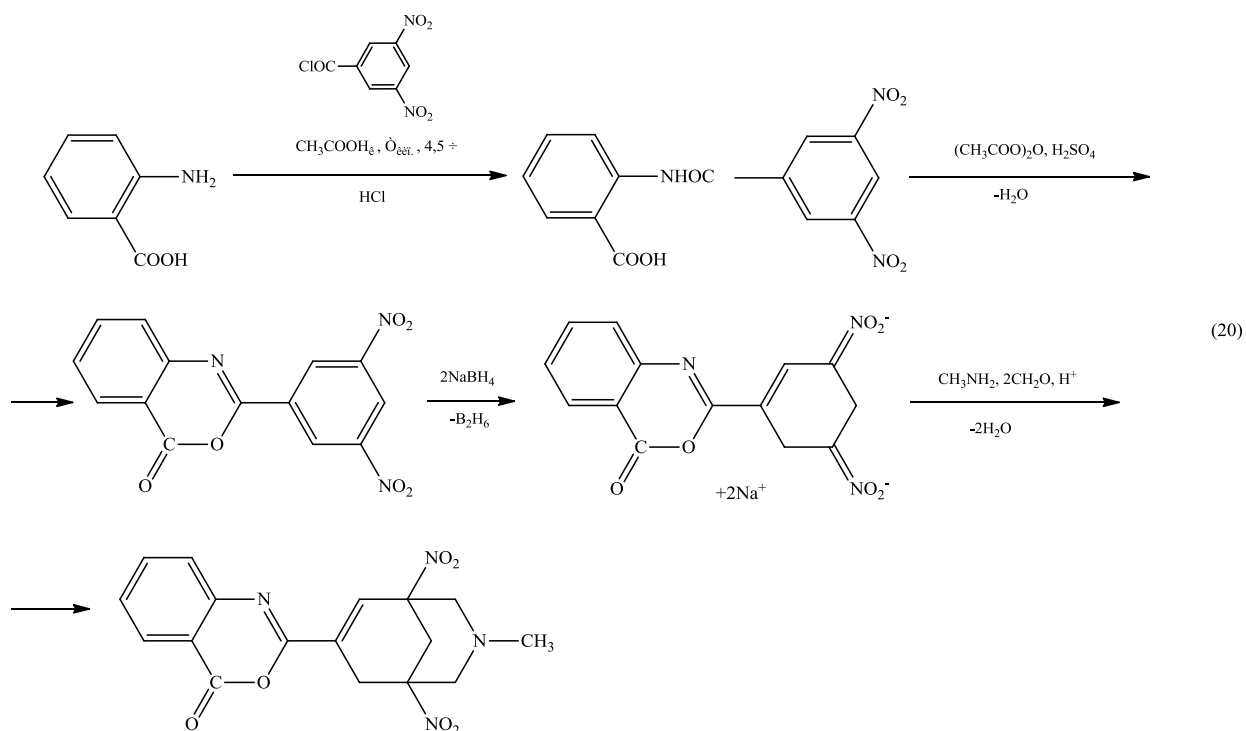


В основу метода синтеза производных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов положена трехстадийная схема (19), включающая ионное гидрирование производных 1,3-динитробензола под действием тетрагидридоборатов щелочных металлов, сопровождающееся образованием на первой стадии натриевых солей 1-нитро-3-*аци*-нитроциклогексадиенов-4,6, на второй - динатриевых солей 3,5-бис(*аци*-нитро)-1-циклогексенов, которые далее вступают в конденсацию Манниха с формальдегидом и первичными аминами [47]:

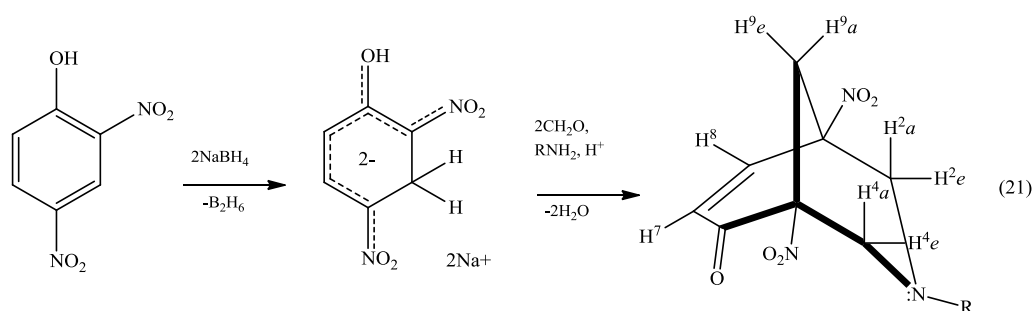


Интересным представлялось изучение возможности введения в азабициклононановый каркас других азот- и кислородсодержащих гетероциклических фрагментов. Для реализации поставленной задачи был разработан и реализован четырехстадийный синтез, в результате чего с выходом 62% получен 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен, содержащий бензо[d][1.3]оксазиновый цикл:



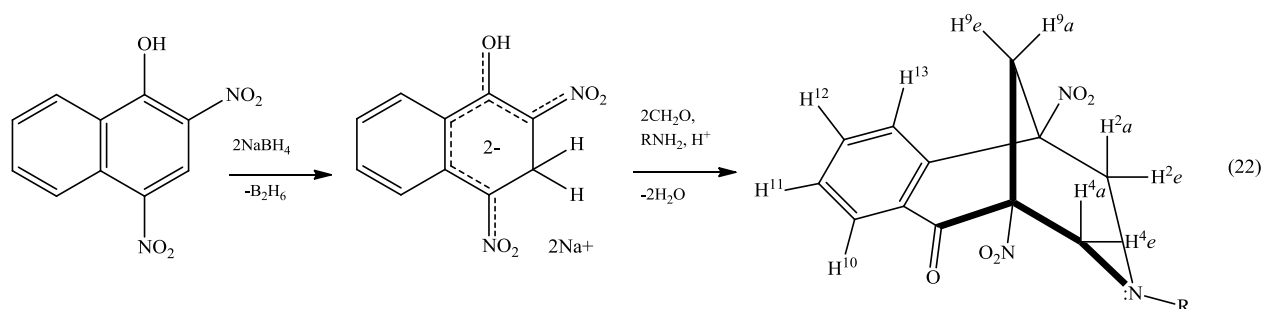


С целью расширения синтетического потенциала реакции Манниха для получения азот- и кислородсодержащих нитрогетероциклических систем, была изучена возможность использования и других нитроароматических соединений, в качестве которых были использованы 2,4-динитрофенол и 2,4-динитронафтол (21).

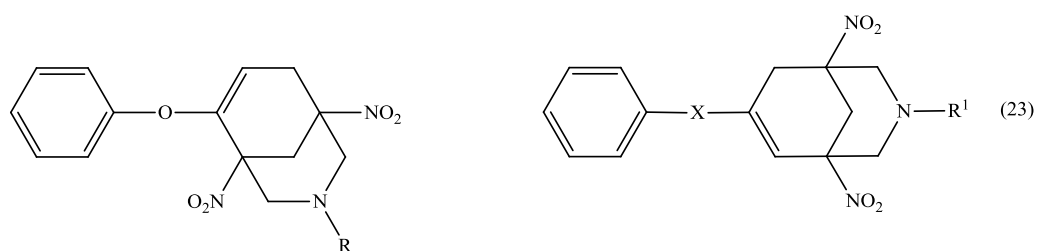


Реакции получения 3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов на их основе, в отличие от рассмотренных выше трехстадийных синтезов, являются двухстадийными процессами (21, 22), поскольку идут через образование гидридных  $\sigma$ -моноаддуктов, для которых возможна кето-енольная таутомерия. Образующиеся на первой стадии гидридные дианионные  $\sigma$ -аддукты весьма лабильны, поэтому стадию электрофильного аминометилирования проводили без их выделения, вводя в реакцию

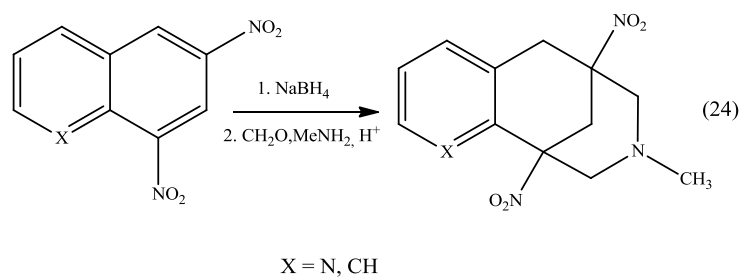
систему смесь водного раствора формальдегида и гидрохлорида соответствующего первичного амина. В результате были получены соединения содержащие *эндо*циклическую карбонильную группу[48,50]:



Из литературных данных известно, что под действием оснований активированные нитродифенилоксиды, сульфиды, сульфоксиды легко вступают в реакции нуклеофильного замещения с отщеплением арилокси-, арилтиогрупп. В связи с этим, интересно было проверить, могут ли нитропроизводные мостиковых дифенильных систем быть субстратами в исследуемой реакции. Для реакции использовали 2,4- и 3,5-динитродифенилоксиды и 3,5-динитродифенилсульфид. В ходе экспериментов показано, что в условиях синтеза, т. е. при температуре, даже в присутствии активного щелочного агента, динитродифенилоксидные и динитродифенилсульфидные системы не гидролизуются. В результате соединения были получены с хорошим выходом:



Из литературы известно, что реакции восстановления и последующие двойные реакции Манниха проводили на таких субстратах как 1,3-динитронафталин и 6,8-динитрохинолин (24). Причем, случай использования динитрохинолина - единственный известный пример получения производного ряда 3-азабицикло[3.3.1]нонана но основе бензаннелированного гетероцикла.



Показана принципиальная возможность использования в качестве субстрата в синтезе гетероциклических структур 5,7-динитро-8-оксихинолина. Трициклический каркас полученных производных является структурным аналогом известного алкалоида цитизина, оказывающего возбуждающее влияние на ганглии вегетативного отдела нервной системы и родственные им образования - хромаффинную ткань надпочечников и каротидные клубочки, и широко применяемого в качестве дыхательного analeптика при рефлекторных остановках дыхания [46].

## Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

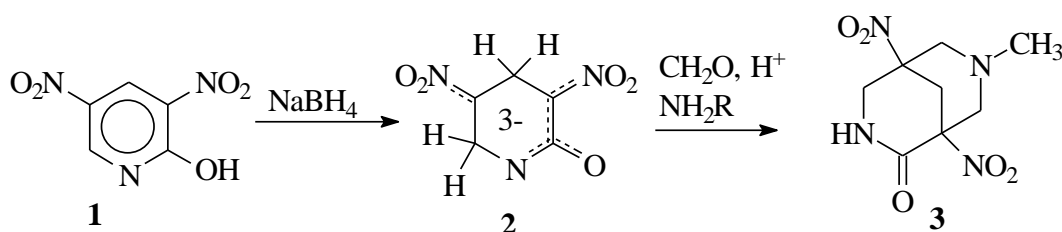
Как следует из литературного обзора, введение в конденсацию Манниха анионных аддуктов нитропроизводных аренов является удобным синтетическим подходом в синтезе гетероциклических соединений. В данной работе исследуется получение производных диазабицикло[3.3.1]нонанов на основе анионных  $\sigma$ -комплексов динитропиридина, путем вовлечения последних в реакцию аминотетирования.

### 2.1. Синтез 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она

Исходным веществом для синтеза 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов (3) является 2-гидрокси-3,5-динитропиридин (1), который был получен нитрованием 2-гидроксипиридина по литературной методике [44].

Синтез 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов (3) осуществлялся в две стадии (Схема 2.1). На первой стадии при действии  $\text{NaBH}_4$  на раствор 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (1) в смеси ДМФА-этанол происходило восстановления связей  $\text{C}=\text{C}$  ароматического кольца с образованием промежуточного  $\sigma$ -аддукта Мейзенгеймера (2), что обусловлено склонностью  $\text{OH}$ -группы к кето-енольной таутомерии.

Схема 2.1



При добавлении первой порции  $\text{NaBH}_4$  к раствору соединения (1) появляется яркая красно-оранжевая окраска, указывающая на образование гидридного моноаддукта. При дальнейшем добавлении нуклеофильного агента цвет  $\sigma$ -комплекса постепенно переходит через бледно-розовый к

белому, что вероятно свидетельствует о постепенном образовании трехзарядного  $\sigma$ -комплекса Мейзенгеймера. Данный аддукт весьма лабилен, поэтому следующую стадию – электрофильное аминометилирование по Манниху, – проводили без его выделения, вводя в реакционную систему смесь водно-этанольного раствора формальдегида и гидрохлорида метиламина.

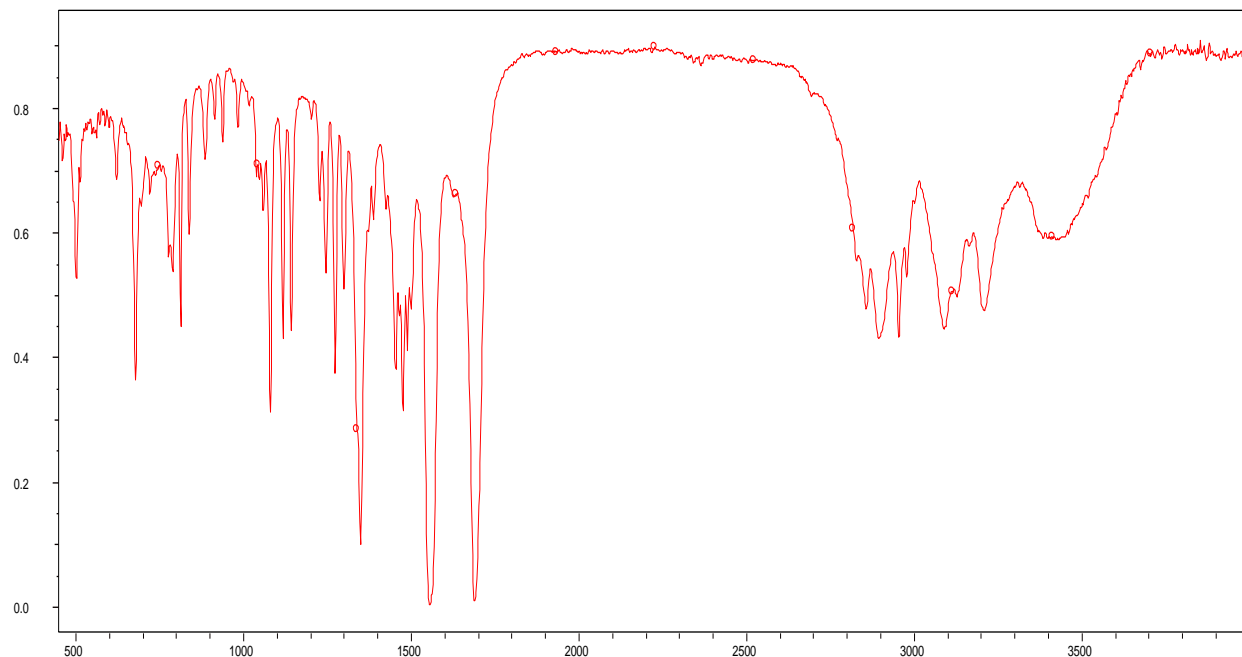
Конденсацию проводили при охлаждении льдом, поддерживая температуру в интервале 10-15<sup>0</sup>С в течение 15-20 мин. Затем реакционную смесь подкисляли разбавленной ортофосфорной кислотой до рН 4, в результате чего целевой продукт синтеза - 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**3**) выпадал из реакционного раствора в виде кристаллических осадков. Выход сырого продукта составлял 82%. В опыте использовали двукратный избыток NaBH<sub>4</sub>. Восстановление протекает в мягких условиях при температуре 20-25<sup>0</sup>С в течение 10 минут. Формальдегид и метиламин использовались в трехкратном избытке (соотношение 1:6:3).

Структура полученного соединения (**3**) доказана методами ЯМР и ИК спектроскопии.

В ИК спектрах анализируемого вещества наблюдаются широкие полосы валентных колебаний связи С=О (1690-1703 см<sup>-1</sup>). Интенсивные полосы при 1552-1559 и 1345-1351 см<sup>-1</sup> относятся к антисимметричным и симметричным колебаниям нитрогрупп. Валентные и деформационные колебания алифатических С-Н связей обнаруживаются по поглощению в области 2908-2981 и 1391-1468 см<sup>-1</sup>, соответственно. Колебания связи С-N идентифицированы по поглощению при 830-936 см<sup>-1</sup>, а полосы в области 3361-3425 см<sup>-1</sup> принадлежат валентным колебаниям N-H группы (рис. 2.1).

Дальнейшие доказательства строения синтезированных соединений были получены из данных спектроскопии ЯМР (рис 2.2). Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (**3**) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> в

наиболее слабом поле при  $\delta$  8.44 м.д. наблюдается широкий сигнал протона



**Рис. 2.1.** Спектр ИК (табл. KBr) 7-метил-1,5-динитро-3,7-  
дизабицикло[3.3.1]нонан-2-она (3)

НН. Протоны метиленовых групп бициклической системы Н<sup>4</sup>, Н<sup>6</sup>, Н<sup>8</sup>, Н<sup>9</sup> диастереотропны, поэтому их сигналы образуют группу дублетов (<sup>2</sup>J 10.5-11.3 Гц) в области  $\delta$  2.52-3.88 м.д. Экваториальные протоны Н<sup>6<sub>e</sub></sup>, Н<sup>8<sub>e</sub></sup>, Н<sup>9<sub>e</sub></sup> уширены за счет дальнего W-взаимодействия друг с другом, и наблюдаются в более слабом поле по сравнению с аксиальными. Дублетный сигнал протона Н<sup>4</sup> смещен в более слабое поле ( $\delta$  3.88; 3.60 м.д) вследствие анизотропного влияния находящейся в соседнем положении связи С=О. Сигнал аксиального протона Н<sup>4<sub>a</sub></sup> смещен в сильное поле по сравнению с пиком экваториального протона. Подобное относительное положение этих сигналов объясняется *транс*-ориентацией неподеленной электронной пары гетероатома и аксиальных протонов (при условии экваториального положения заместителя при атоме азота).

Справедливость отнесения сигналов в спектрах ЯМР подтверждается данными методами двумерной гомо- (*COSY*, *NOESY*) и гетероядерной (*HMQC*, *HSQC*) корреляционной спектроскопии. По двумерному спектру *HSQC* могут быть определены связанные с протонами пиперидинового цикла прямыми

константами  $J_{CH}$  сигналы атомов  $C^4$  ( $\delta_C$  47.42 м.д.),  $C^6$  ( $\delta_C$  62.63 м.д.),  $C^8$  ( $\delta_C$  57.05 м.д.) и  $C^9$  ( $\delta_C$  34.20 м.д.). Различить сигналы  $C^6$  и  $C^8$  позволяет наличие кросс-пика  $H^4_a/C^6$  в спектре *HMBC* (табл 2.1.). Слабопольное положение сигнала при  $\delta_C$  163.9 в спектре ЯМР  $^{13}C$  (рис. 2.2) позволяет отнести его к атому углерода карбонильной группы. К четвертичным атомам углерода  $C^1$  и  $C^5$  относятся не имеющие корреляционных пиков в спектре *HSQC* сигналы при  $\delta_C$  86.52 и 81.55 м.д., соответственно. Различить эти сигналы помогает наличие констант  $^3J H^8_{a,e}/C^1$ ,  $H^9_{a,e}/C^1$ ,  $H^4_{a,e}/C^5$ ,  $H^6_{a,e}/C^5$ , которые обнаруживают себя через соответствующие корреляционные пики в спектре *HMBC* (рис. 2.3).

В *COSY*-спектре исследуемого соединения наиболее интенсивными являются кросс-пики, соответствующие геминальным ( $H^4_a/H^4_e$ ,  $H^6_a/H^6_e$ ,  $H^8_a/H^8_e$ ,  $H^9_a/H^9_e$ ) КССВ. Отсутствие в *NOESY*-спектре соединения (3) корреляционных пиков, соответствующих взаимодействию мостикового протона с NH- и NMe-группами, указывает на то, что исследуемое соединение в растворе принимает конформацию двойного кресла [60].

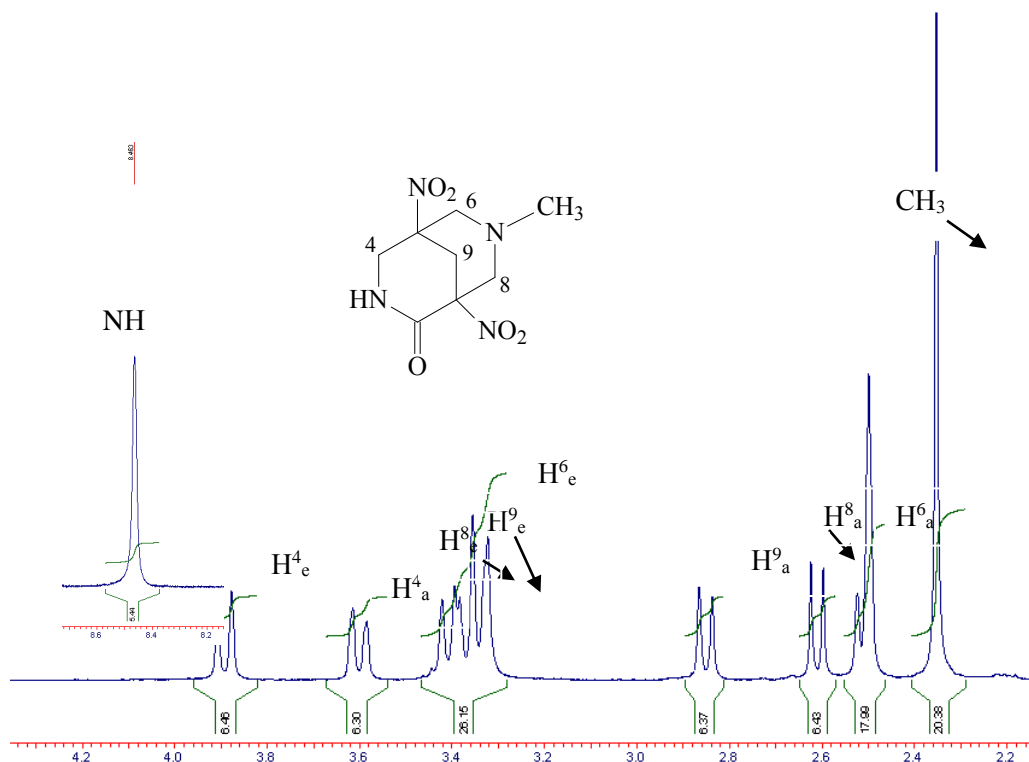


Рис.2.2. Спектр ЯМР  $^1H$  7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-2-она (3)

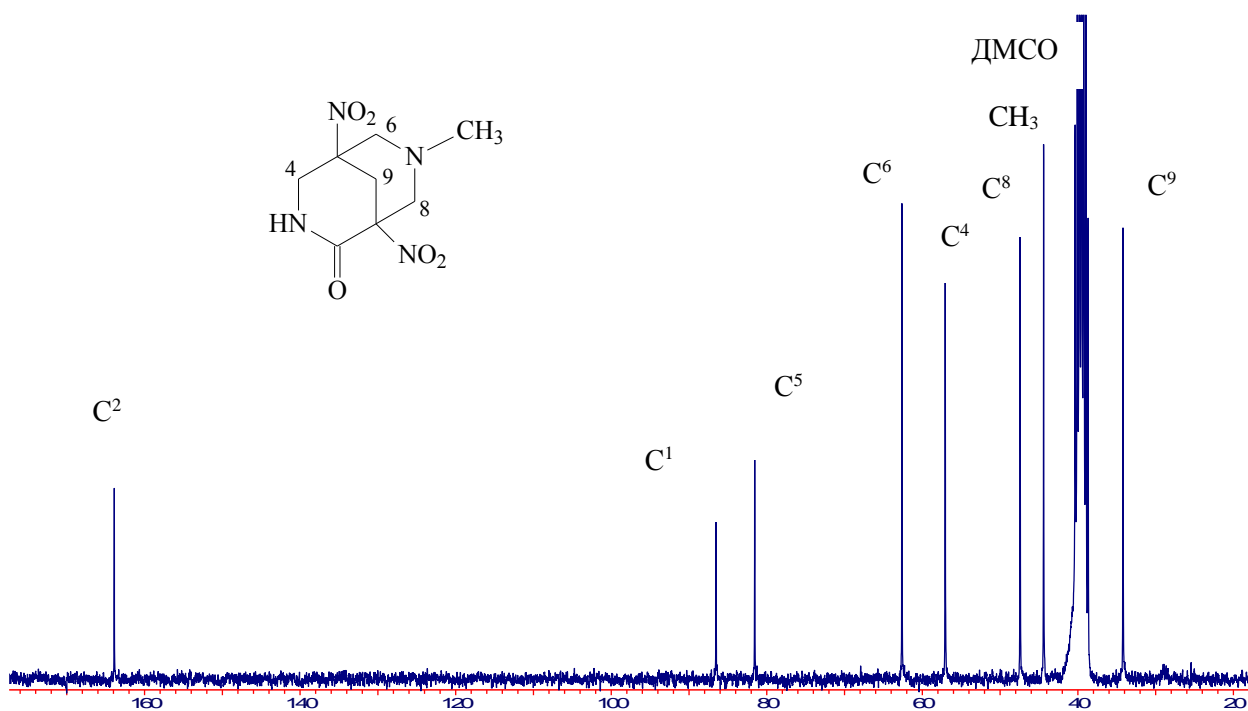


Рис. 2.3 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-2-она (3)

## 2.2. Квантово-химическое исследование получения гидридного анионного аддукта на основе 2-окси-3,5-динитропиридина

Для обоснования полученных результатов, нами были проведены квантово-химические исследования реакции образования анионного интермедиата, так как, на наш взгляд, именно это стадия определяет региоселективность рассматриваемого процесса.

На схеме 2.2 представлены структуры возможных изомерных аддуктов, которые образуются при атаке гидрид-ионом в положения  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^5$ . Оптимизация геометрии молекулы квантово-химическим методом РМЗ показала, что зарядовый фактор способствует атаке нуклеофильным агентом положения  $\text{C}^4$ , где величина частично отрицательного заряда выше (рис. 2.4). Таким образом, согласно зарядовому фактору присоединение гидрид-иона к 3,5-ДНП протекает через стадию образования аддукта **Па**.



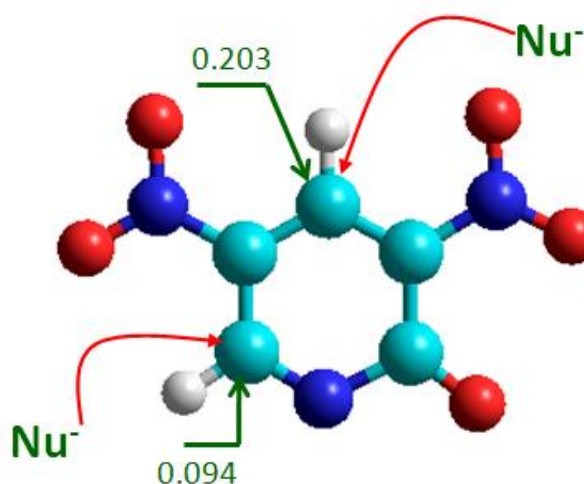
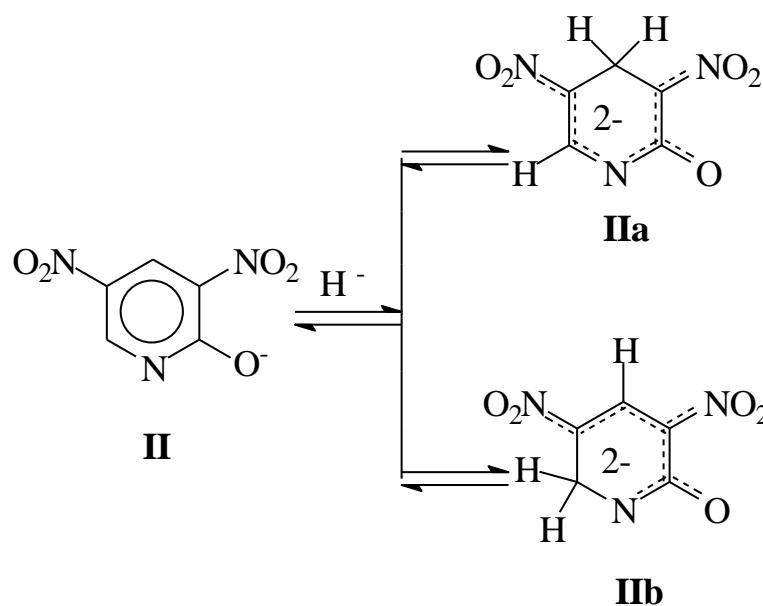


Рис. 2.4. Заряды в структуре 2-окси-3,5-динитропиридина рассчитанные методом PM3

Высокое значение разницы энергий ВЗМО нуклеофила и НСМО субстрата (табл. 2.1) свидетельствует о нивелировании орбитального фактора.

Анализ величин  $\Delta H_f$ ,  $\Delta H_r$  указывают на большую термодинамическую стабильность  $\sigma$ -аддукта **Ia** (табл. 2.1). Так, 4-замещенный изомер **Ia** более устойчив по сравнению с аддуктом **Ib** на 83.21 кДж/моль.

Таблица 2.1

Результаты квантовохимических расчетов методом РМЗ реакции водород-иона с 3,5-динитропиридин-ионом с образованием аддуктов

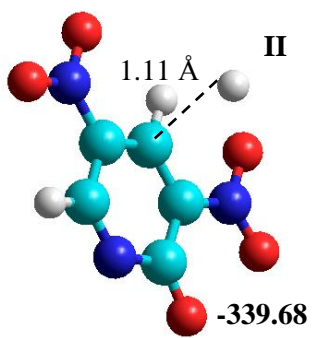
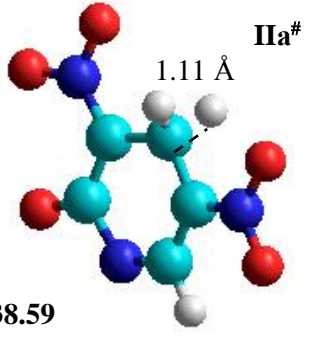
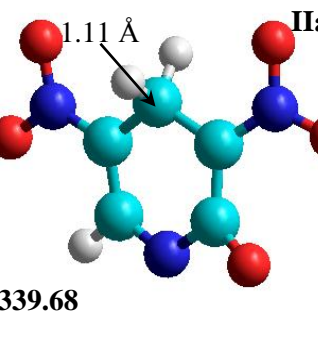
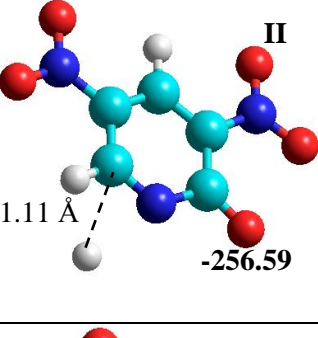
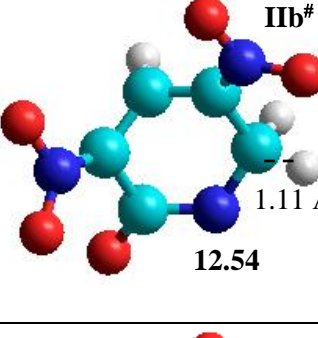
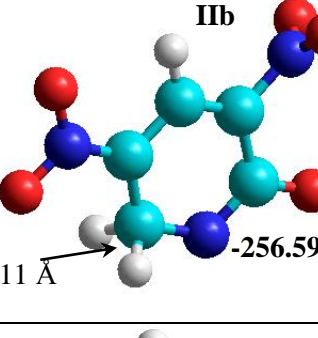
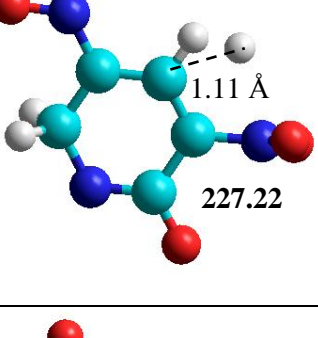
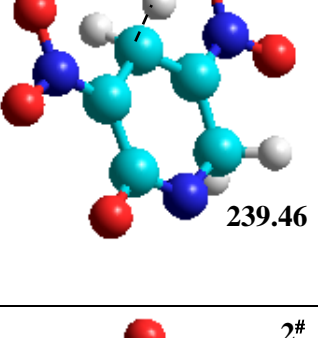
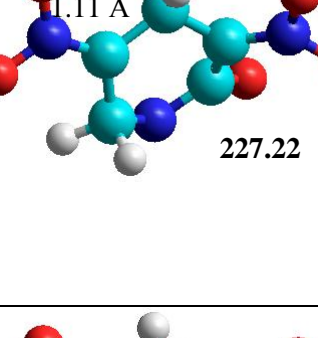
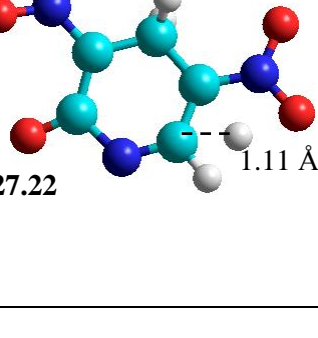
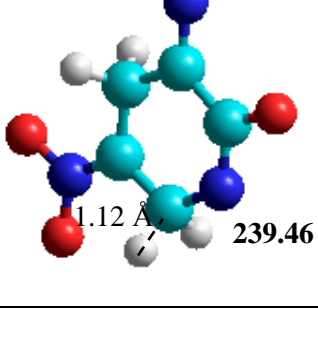
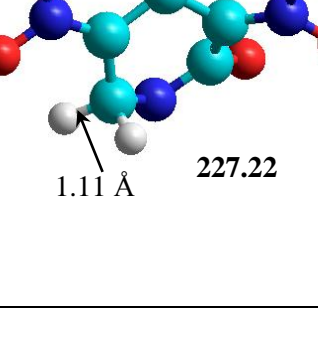
№ п/п	Реакция	$E_{\text{ВЗМО}}(\text{H}^-) - E_{\text{НСМО}}(\text{S}),$ эВ	$\Delta H_r = \Sigma \Delta H_f$ (продуктов) – $\Sigma \Delta H_f$ (реагентов), кДж/моль
1	3,5-ДНП → 3,5-ДНП <sup>-</sup>	-	-1171.87
2	3,5-ДНП <sup>-</sup> + H <sup>-</sup> → <b>IIa</b>	-7.86	-292.11
3	3,5-ДНП <sup>-</sup> + H <sup>-</sup> → <b>IIб</b>	-7.05	-208.90
4	<b>IIa</b> + H <sup>-</sup> → <b>2</b>	-9.01	183.55
5	<b>IIб</b> + H <sup>-</sup> → <b>2</b>	-9.01	100.33

Также нами была рассчитана энергия активации образования  $\sigma$ -комплексов через аддукты **IIa** и **IIб**. Для этого методом синхронного транзита были рассчитаны предреакционные и послереакционные комплексы на основе которых составлена реакционная карта. Значения энергии активации показало, что в случае образования **IIa** оно гораздо ниже (на 268.046 кДж/моль), отсюда следует, что  $\sigma$ -комплекс **2** идет через стадию образования моногидридного аддукта **IIa** (табл. 2.2).

Присоединение второго гидрид-аниона протекает при согласованном действии зарядового и термодинамического фактора (табл. 2.1, 2.2).

Таблица 2.2

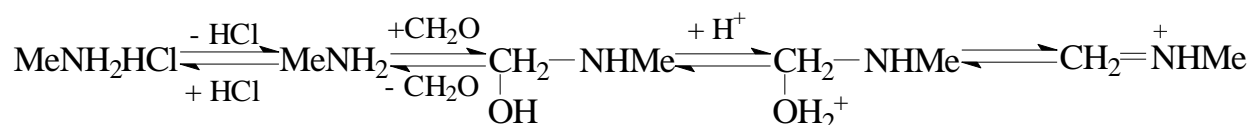
Структуры, общая энергия системы, длины связей и энергии активации предреакционных и послереакционных комплексов, а также переходного состояния реакции образования анионного аддукта 2, рассчитанные методами РМЗ и синхронного транзита.

№ п/п	Предреакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	Переходное состояние ( $E_c$ , кДж/моль)	Послереакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	$E_a$ , кДж/моль
1	 <p>II 1.11 Å -339.68</p>	 <p>IIa# 1.11 Å -338.59</p>	 <p>IIa 1.11 Å -339.68</p>	1.09
2	 <p>II 1.11 Å -256.59</p>	 <p>IIb# 1.11 Å 12.54</p>	 <p>IIb 1.11 Å -256.59</p>	269.13
3	 <p>IIa 1.11 Å 227.22</p>	 <p>2# 1.12 Å 239.46</p>	 <p>2 1.11 Å 227.22</p>	12.25
4	 <p>IIb 1.11 Å 227.22</p>	 <p>2# 1.12 Å 239.46</p>	 <p>2 1.11 Å 227.22</p>	12.25

### 2.3. Квантово-химическое моделирование реакции аминотилирования с участием анионного аддукта 2-окси-3,5-динитропиридина

На второй стадии анионный интермедиат вводили в аминотилирующую смесь. Образование иминиевого катиона, катализируемого кислотой, представлено на схеме 2.3:

Схема 2.3



На схеме 2.4 представлен постадийный механизм электрофильного присоединения метиламиниевого катиона к  $\sigma$ -комплексу, а также последующая гетероциклизация с образованием целевого 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она.

Электрофильное присоединение на второй стадии процесса – реакции аминотилирования аддукта **2** с формальдегидом и метиламином, может протекать по двум реакционным центрам  $\sigma$ -аддукта – атомам углерода  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^5$ , связанным с *аци*-нитрогруппами, с образованием промежуточных продуктов моноаминотилирования **IIIa**, **IIIb**. На рис. 2.5 показаны заряды оптимизированной молекулы комплекса **2** методом РМЗ. По величине отрицательного заряда  $q$  атомы углерода аддукта **2** располагаются в ряд  $\text{C}^3 > \text{C}^5$ . Как видно, зарядовый фактор способствует образованию интермедиата **IIIb**.

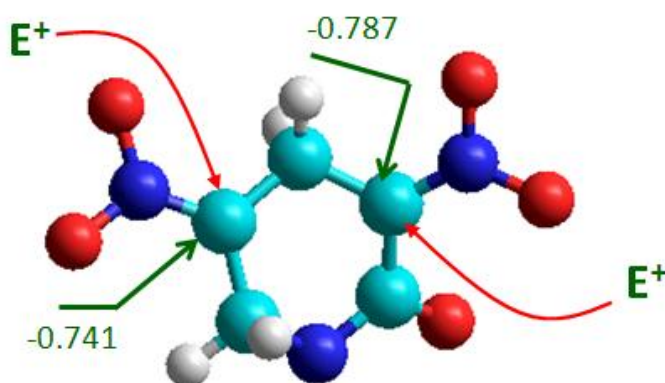


Рис. 2.5. Заряды в структуре анионного аддукта **2** рассчитанные методом РМЗ

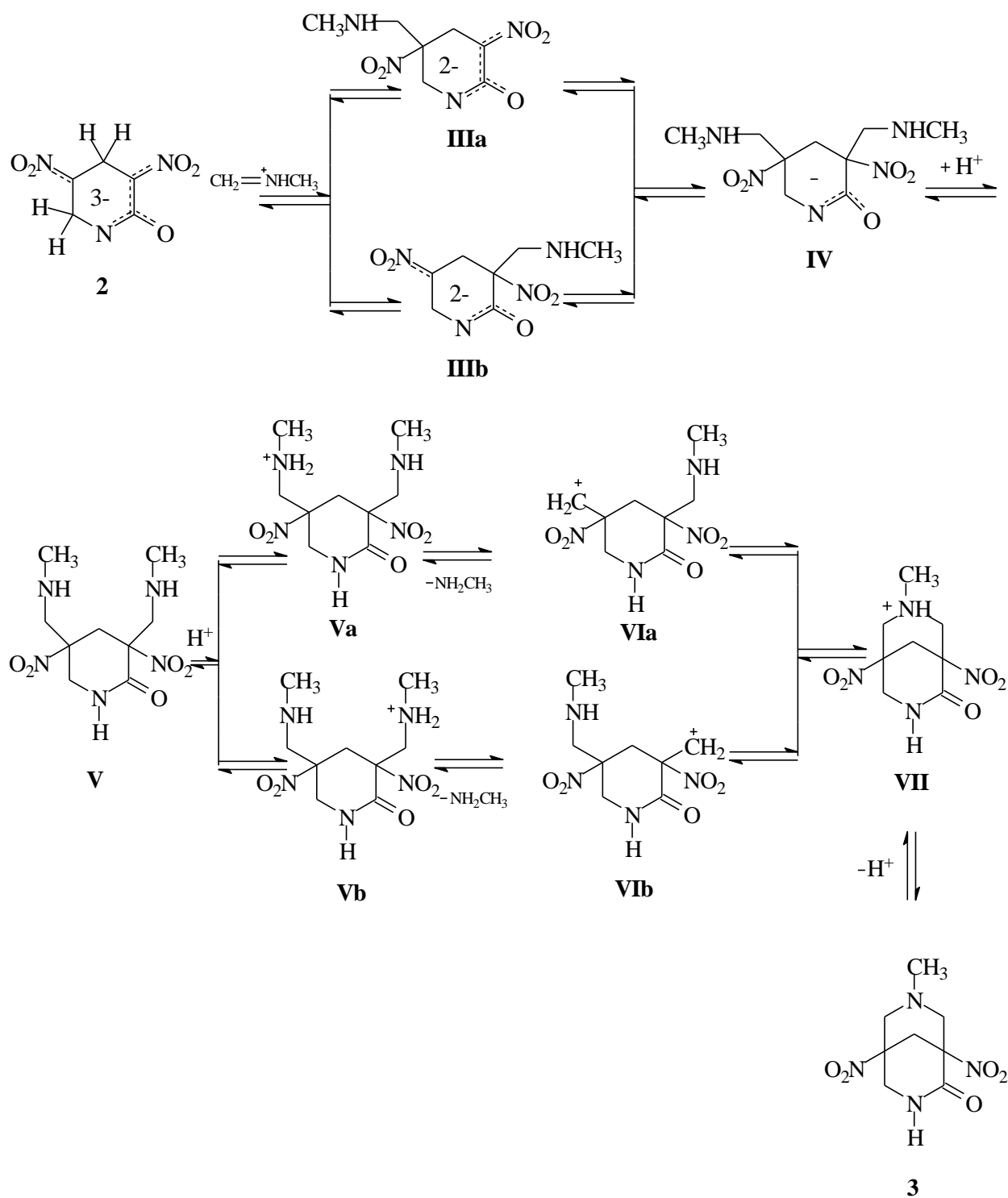


Таблица 2.3

Результаты квантовохимических расчетов методом РМЗ реакции аминометилирования  $\sigma$ -аддукта **2** с образованием промежуточных продуктов - моно- (**IIIa**, **IIIb**, **VIIIa**, **VIIIb**) и бис-оснований Манниха (**V**) и внутримолекулярной циклизации с образованием 3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ена (**3**)

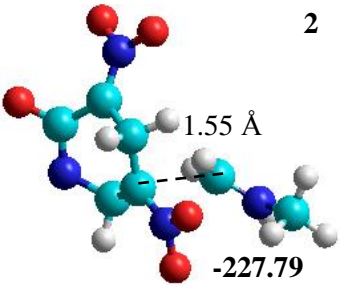
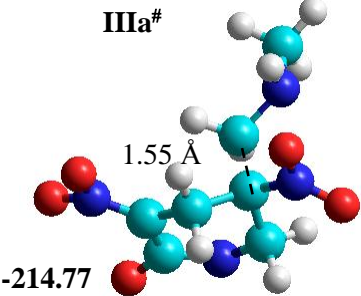
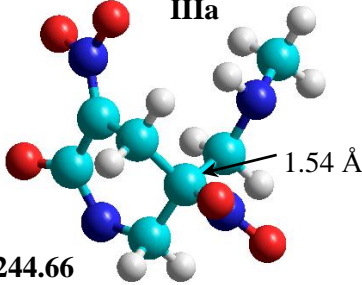
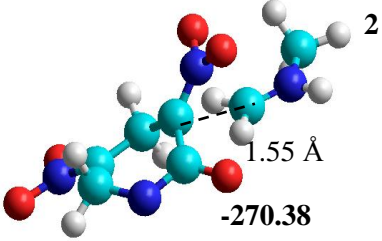
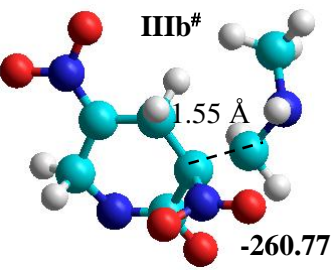
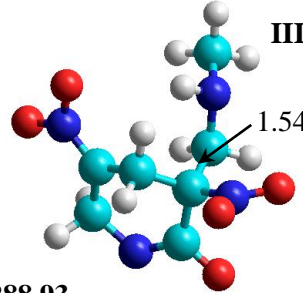
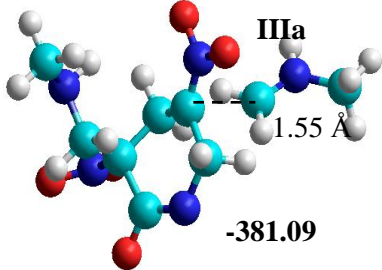
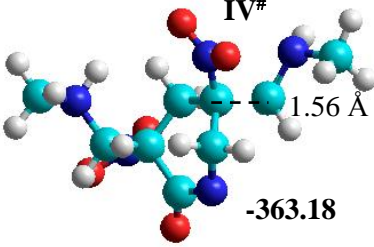
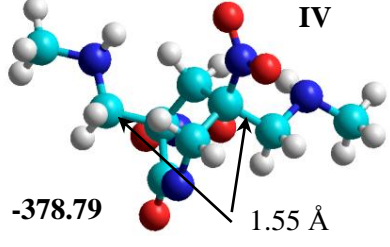
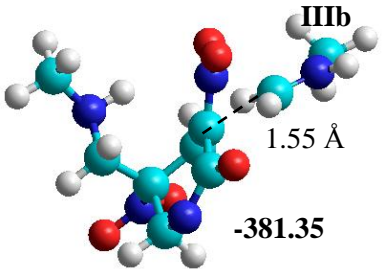
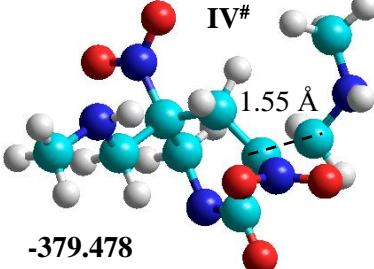
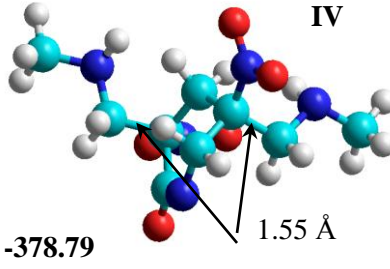
№ п/п	Реакция	$E_{\text{ВЗМО}}(S) - E_{\text{НСМО}}(E^+)$ , эВ	$\Delta H_f = \Sigma \Delta H_f$ (продуктов) – $\Sigma \Delta H_f$ (реагентов), кДж/моль
1	<b>2</b> + CH <sub>2</sub> O + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> → <b>IIIa</b> + H <sub>2</sub> O	-6.30	-1227.62
2	<b>2</b> + CH <sub>2</sub> O + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> → <b>IIIb</b> + H <sub>2</sub> O	-7.25	-1271.96
3	<b>IIIa</b> + CH <sub>2</sub> O + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> → <b>V</b> + H <sub>2</sub> O	-7.56	-889.33
4	<b>IIIb</b> + CH <sub>2</sub> O + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> → <b>V</b> + H <sub>2</sub> O	-7.66	-844.99
5	<b>V</b> → <b>3</b> + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	-	-725.56
6	<b>2</b> + H <sup>+</sup> → <b>VIII</b>	-8.95	-2088.63
7	<b>VIII</b> + CH <sub>2</sub> O + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> → <b>VIIIa</b> + H <sub>2</sub> O	-7.65	-843.10
8	<b>VIII</b> + CH <sub>2</sub> O + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> → <b>VIIIb</b> + H <sub>2</sub> O	-7.54	-753.75
9	<b>VIIIa</b> + CH <sub>2</sub> O + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> → <b>V</b> + H <sub>2</sub> O	-9.25	-479.52
10	<b>VIIIb</b> + CH <sub>2</sub> O + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> → <b>V</b> + H <sub>2</sub> O	-9.32	-568.87

Согласно полученным расчетам энтальпии образования аддуктов **IIIa** и **IIIb**, а также энтальпии реакции, образование промежуточного продукта 3-аминометилирования **IIIb** более предпочтительно, что согласуется с зарядовым фактором (табл. 2.4). В то же время, суммарные тепловые эффекты элементарных актов образования **3** из **2** через **IIIa** и **IIIb** идентичны, и составляют -2842.51 кДж/моль.

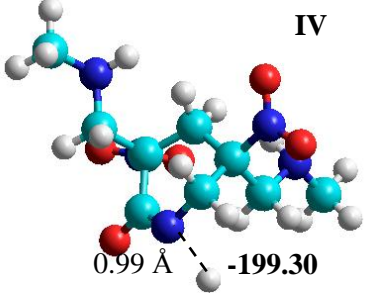
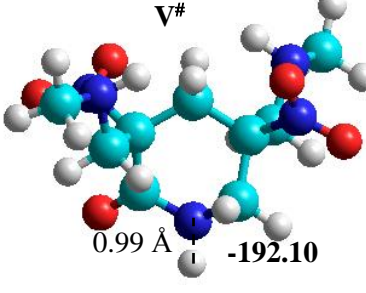
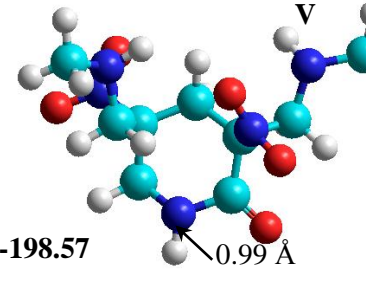
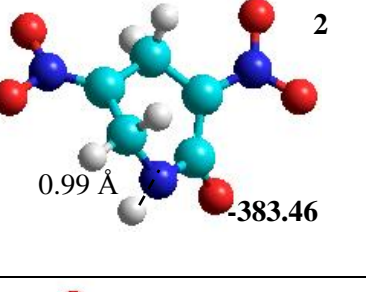
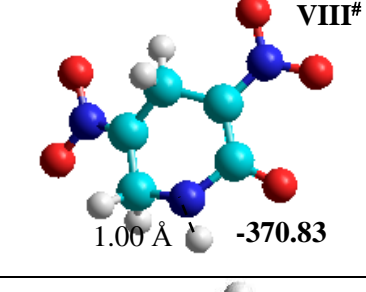
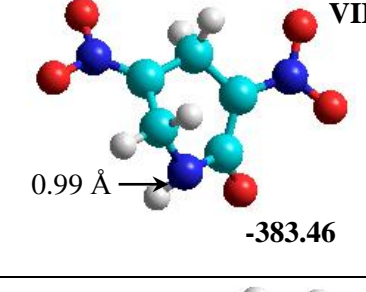
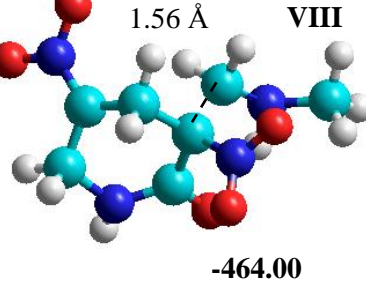
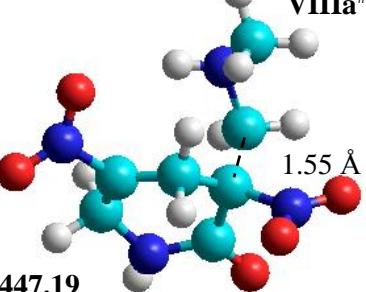
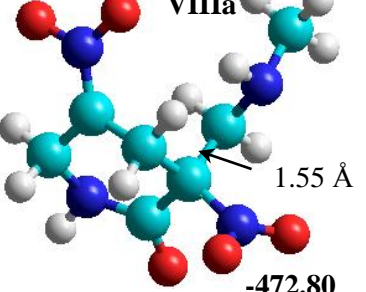
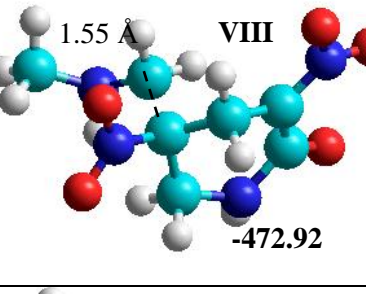
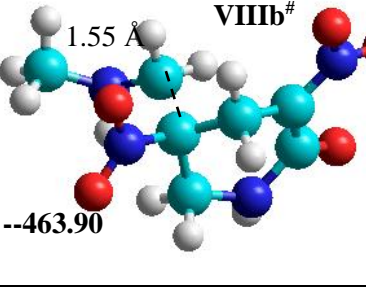
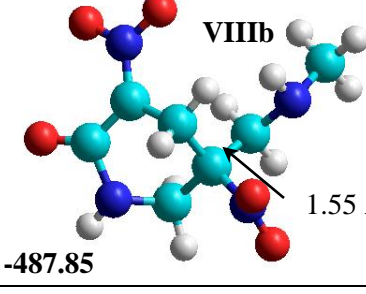
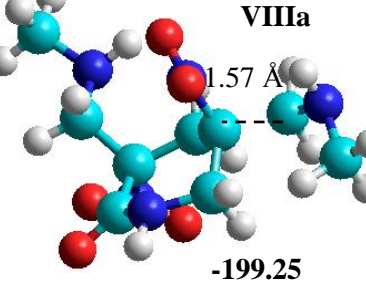
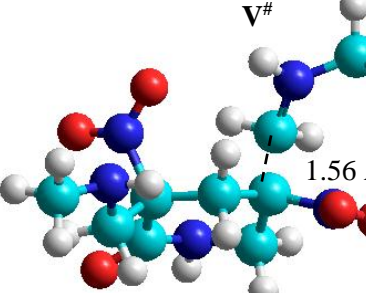
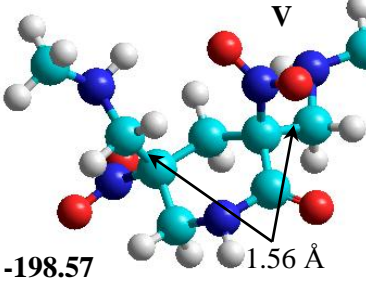
Нами была рассчитаны методом синхронного транзита энергии активации образования интермедиатов **IIIa** и **IIIb**. Для этого были рассчитаны предреакционные и послереакционные комплексы на основе которых составлена реакционная карта. Значение энергии активации показало, что в случае образования **IIIb** оно гораздо ниже, отсюда следует, что присоединение электрофильной частицы идет сначала в положение 3, потом в положение 5. (рис. 2.5)

**Таблица. 2.4**

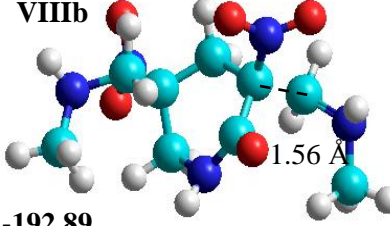
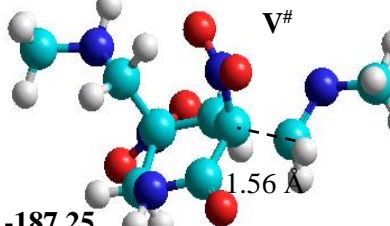
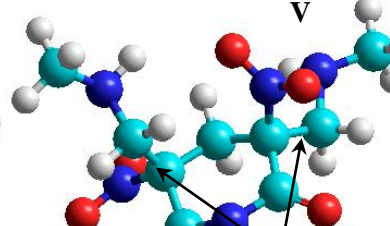
*Структуры, общая энергия системы, длины связей и энергии активации предреакционных и послереакционных комплексов, а также переходного состояния реакции аминотилирования анионного аддукта 2, рассчитанные методами РМЗ и синхронного транзита*

№ п/п	Предреакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	Переходное состояние ( $E_c$ , кДж/моль)	Послереакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	$E_a$ , кДж/ моль
1	 <p>2 1.55 Å -227.79</p>	 <p>IIIa# 1.55 Å -214.77</p>	 <p>IIIa 1.54 Å -244.66</p>	13.02
2	 <p>2 1.55 Å -270.38</p>	 <p>IIIb# 1.55 Å -260.77</p>	 <p>IIIb 1.54 -288.93</p>	9.61
3	 <p>IIIa 1.55 Å -381.09</p>	 <p>IV# 1.56 Å -363.18</p>	 <p>IV 1.55 Å -378.79</p>	17.91
4	 <p>IIIb 1.55 Å -381.35</p>	 <p>IV# 1.55 Å -379.478</p>	 <p>IV 1.55 Å -378.79</p>	1.87



5	 <p>IV 0.99 Å -199.30</p>	 <p>V# 0.99 Å -192.10</p>	 <p>V -198.57 0.99 Å</p>	7.19
6	 <p>2 0.99 Å -383.46</p>	 <p>VIII# 1.00 Å -370.83</p>	 <p>VIII 0.99 Å -383.46</p>	12.62
7	 <p>VIII 1.56 Å -464.00</p>	 <p>VIIIa# 1.55 Å -447.19</p>	 <p>VIIIa 1.55 Å -472.80</p>	16.81
8	 <p>VIII 1.55 Å -472.92</p>	 <p>VIIIb# 1.55 Å --463.90</p>	 <p>VIIIb 1.55 Å -487.85</p>	9.01
9	 <p>VIIIa 1.57 Å -199.25</p>	 <p>V# 1.56 Å -163.32</p>	 <p>V -198.57 1.56 Å</p>	35.93

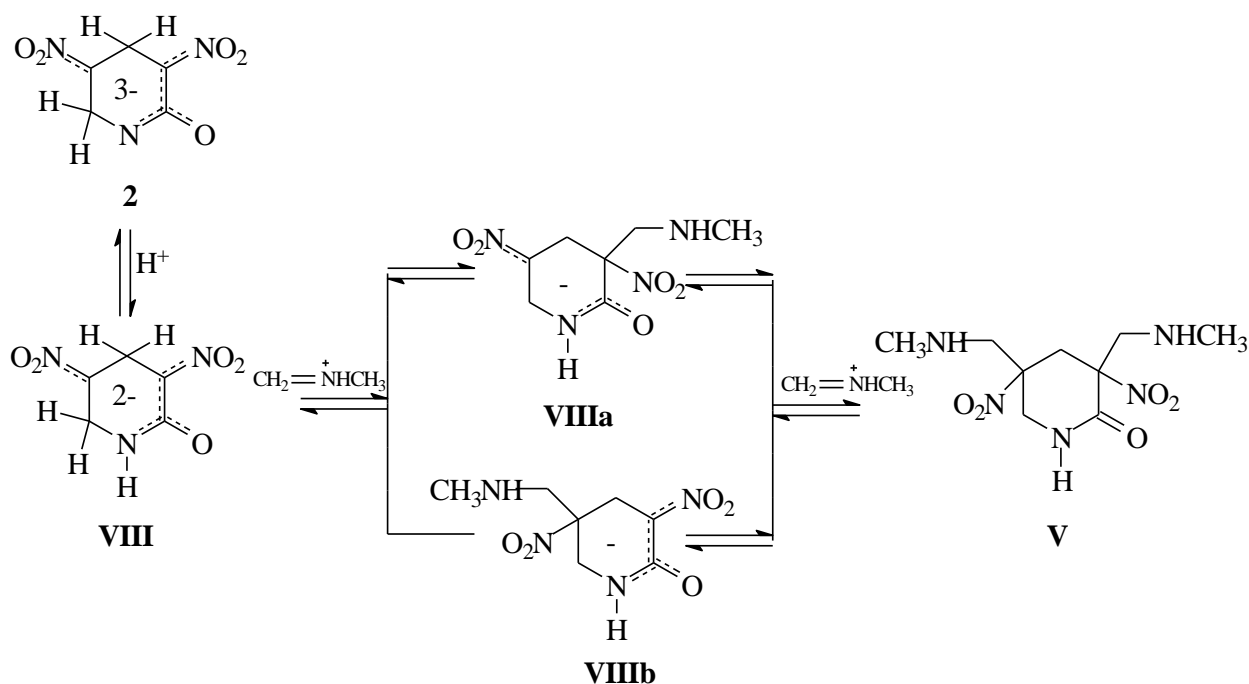


10	<p><b>VIIIb</b></p>  <p>1.56 Å</p> <p>-192.89</p>	<p><b>V#</b></p>  <p>1.56 Å</p> <p>-187.25</p>	<p><b>V</b></p>  <p>1.56 Å</p> <p>-198.57</p>	5.64
----	--	---	---	------

Присоединение второй электрофильной частицы к промежуточным соединениям **IIIa**, **IIIб**, а также протона приводит к образованию бис-основания Манниха - *3,5-бис-метиламинометил-3,5-динитропиперидин-2-она V* при согласованном действии всех факторов (схема 2.4).

Так как процесс циклизации катализируется кислотой, возможен альтернативный механизм, заключающийся в первоначальном присоединении протона к азоту, и дальнейшем атаке C<sup>3</sup> и C<sup>5</sup> иминиевыми катионами (схема 2.5).

Схема 2.5



Данный процесс реализуется через стадию образования интермедиата **VIII**. Следовательно, при осуществлении химической реакции могут конкурировать три процесса образования интермедиатов **IIIa**, **IIIб** и **VIII**.

Энергии активации образования данных интермедиатов близки (13.0, 9.6, 12.6, соответственно), в связи с чем, сделать вывод о предпочтительном протекании процесса тяжело (табл. 2.4). В то же время, основываясь на рассчитанных энтальпиях реакций (табл. 2.3) получения целевого продукта **3** может сделать вывод о предпочтении протекании процесса через стадию образования интермедиата **VIII** ( $\sum E_r = -3411.29$  кДж).

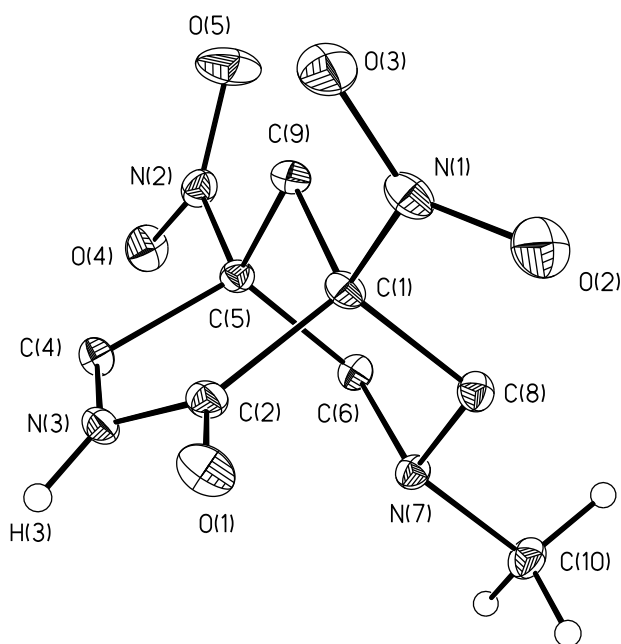
Возможный механизм дальнейшей гетероциклизации в кислой среде предполагает протонирование атома азота аминогруппы с последующим элиминированием молекулы амина, атаку образовавшимся карбкатионом второй аминогруппы и депротонирование аммонийной группы.

Как следует из данной схемы 2.4, присоединение протона к *бис*-основанию Манниха **V** возможно по двум альтернативным направлениям с образованием промежуточных соединений **Va** и **Vb**. Структуры переходных состояний данных процессов достаточно близки, расстояние между протоном и атомом азота составляет 1.024 и 1.021 Å, соответственно. В то же время энергетический барьер различается на ~21 кДж/моль, что свидетельствует в пользу кинетического предпочтения протонирования аминогруппы у C<sup>3</sup> атома углерода.

Результаты квантово-химических расчетов показали, что отщепление метиламина энергетически более выгодно в случае интермедиата **VIb**, который устойчивее структуры **VIa** на 33.35 кДж/моль. Однако последующая стадия внутримолекулярной циклизации с участием интермедиата **VIa** требует преодоления меньшего энергетического барьера ( $E_{\text{акт.}}(\text{VIa-VII}) = 4.04$  кДж,  $E_{\text{акт.}}(\text{VIb-VII}) = 24.06$  кДж) (табл. 2.5). Энергия активации заключительной стадии реакции депротонирования циклического продукта **VII** составляет 24.06 кДж/моль. Интересно отметить, что продукт **VII**, так же как и переходное состояние последней реакции, имеет ваннообразную конформацию пиперидинового цикла, тогда как, в конечном бициклононане **3** энергетически более выгодной становится конформация *софа*.

Для определения конформации был проведен рентгеноструктурный анализ кристалла 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (3).

В кристалле бициклический фрагмент имеет следующую конформацию: шестичленный цикл, включающий замещённый атом азота N(5) характеризуется конформацией кресла, а второй цикл, включающий кетоновый фрагмент — искаженной софы, торсионные углы C(1)-C(2)-N(3)-C(4) и C(5)-C(4)-N(3)-C(2), показывающие степень уплощения пятичленного фрагмента, равны  $-6.3(1)$  и  $13.1(1)^\circ$ , соответственно. Атом азота N(3) фактически плоский (сумма углов равна  $359.6^\circ$ ) из-за сопряжения неподелённой электронной пары с  $\pi$ -системой карбонильного фрагмента.

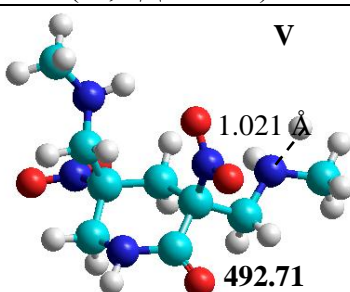
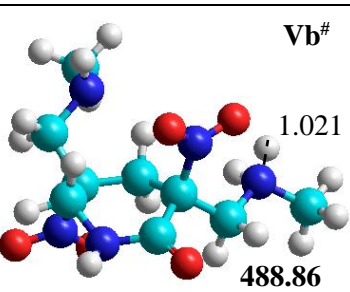
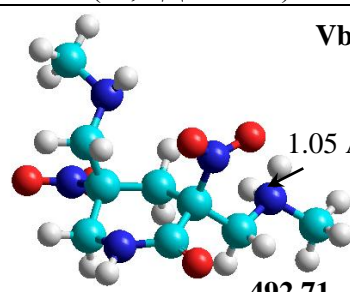
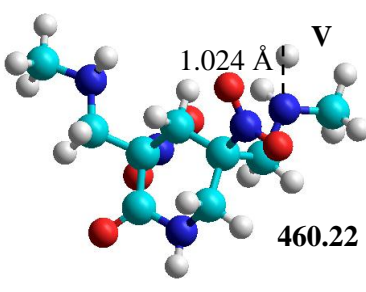
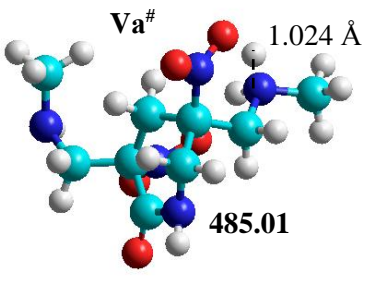
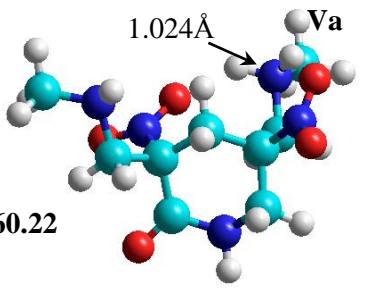
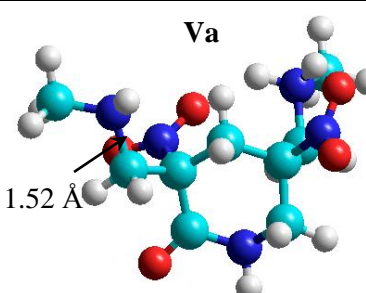
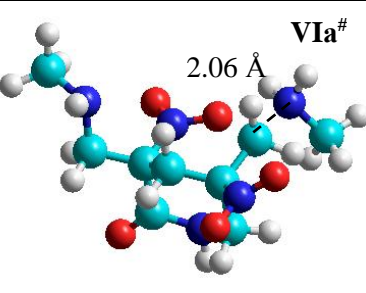
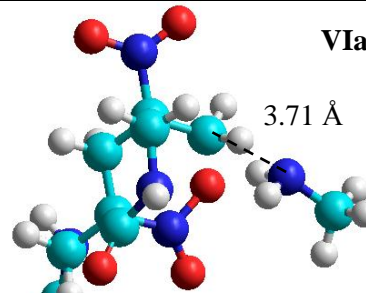
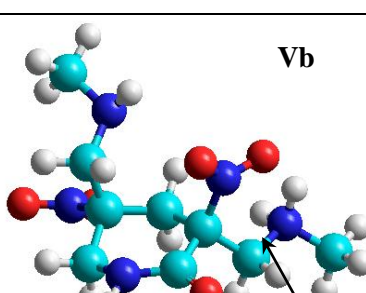
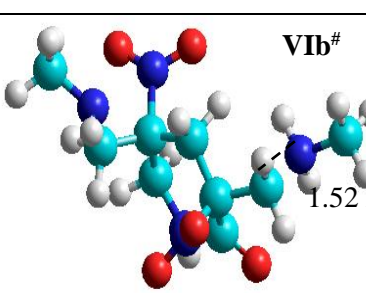
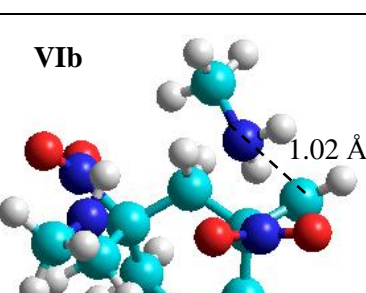


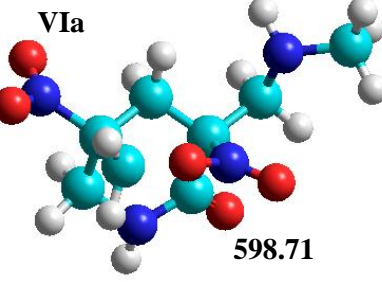
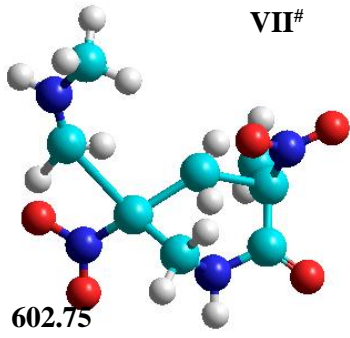
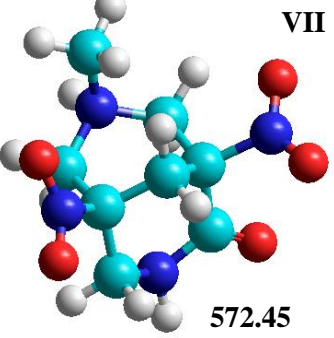
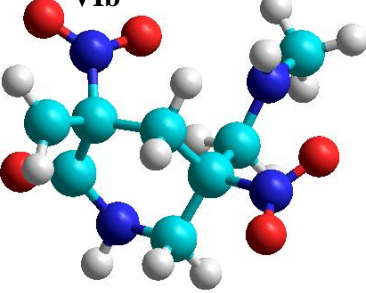
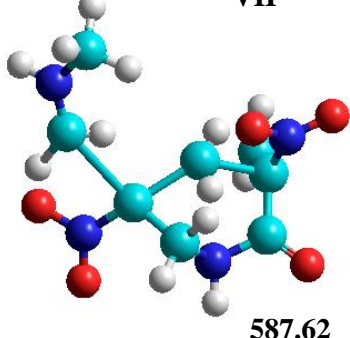
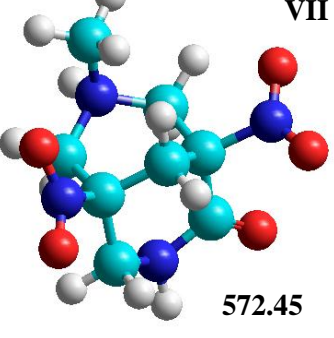
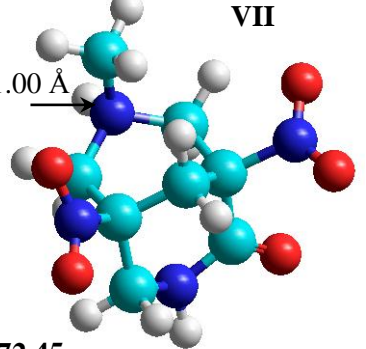
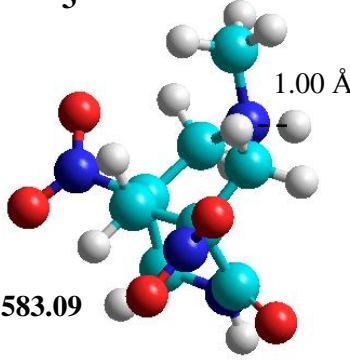
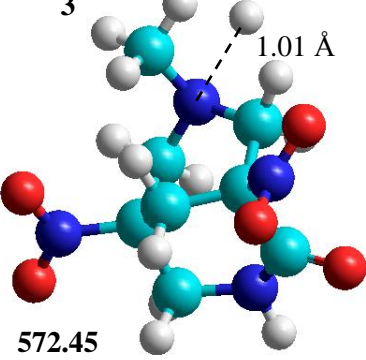
**Рис. 2.6.** Общий вид молекулы 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она по данным РСА.

Таким образом, теоретические расчеты реакции 2-окси-3,5-динитропиридина с гидрид-ионом, формальдегидом и метиламином в газовой фазе позволяют предложить вероятный механизм образования 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (3). Энергетическая диаграмма пути реакции представлена на рис. 2.7.

Таблица 2.5

Структуры, общая энергия системы, длины связей и энергии активации предреакционных и послереакционных комплексов, а также переходного состояния реакции гетероциклизации с участием 3,5-бис-метиламинометил-3,5-динитропиперидин-2-она, рассчитанные методами РМЗ и синхронного транзита.

№ п/п	Предреакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	Переходное состояние ( $E_c$ , кДж/моль)	Послереакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	$E_a$ , кДж/моль
1	 <p><b>V</b> 1.021 Å 492.71</p>	 <p><b>Vb<sup>#</sup></b> 1.021 Å 488.86</p>	 <p><b>Vb</b> 1.05 Å 492.71</p>	3.85
2	 <p><b>V</b> 1.024 Å 460.22</p>	 <p><b>Va<sup>#</sup></b> 1.024 Å 485.01</p>	 <p><b>Va</b> 1.024 Å 460.22</p>	24.80
3	 <p><b>Va</b> 1.52 Å 460.21</p>	 <p><b>VIa<sup>#</sup></b> 2.06 Å 481.19</p>	 <p><b>VIa</b> 3.71 Å 460.22</p>	20.97
4	 <p><b>Vb</b> 1.52 Å 492.70</p>	 <p><b>VIb<sup>#</sup></b> 1.52 Å 514.09</p>	 <p><b>VIb</b> 1.02 Å 492.71</p>	21.39

5	<p><b>VIa</b></p>  <p>598.71</p>	<p><b>VII<sup>#</sup></b></p>  <p>602.75</p>	<p><b>VII</b></p>  <p>572.45</p>	4.04
6	<p><b>VIb</b></p>  <p>563.56</p>	<p><b>VII<sup>#</sup></b></p>  <p>587.62</p>	<p><b>VII</b></p>  <p>572.45</p>	24.06
7	<p><b>VII</b></p>  <p>1.00 Å</p> <p>572.45</p>	<p><b>3<sup>#</sup></b></p>  <p>1.00 Å</p> <p>583.09</p>	<p><b>3</b></p>  <p>1.01 Å</p> <p>572.45</p>	10.64

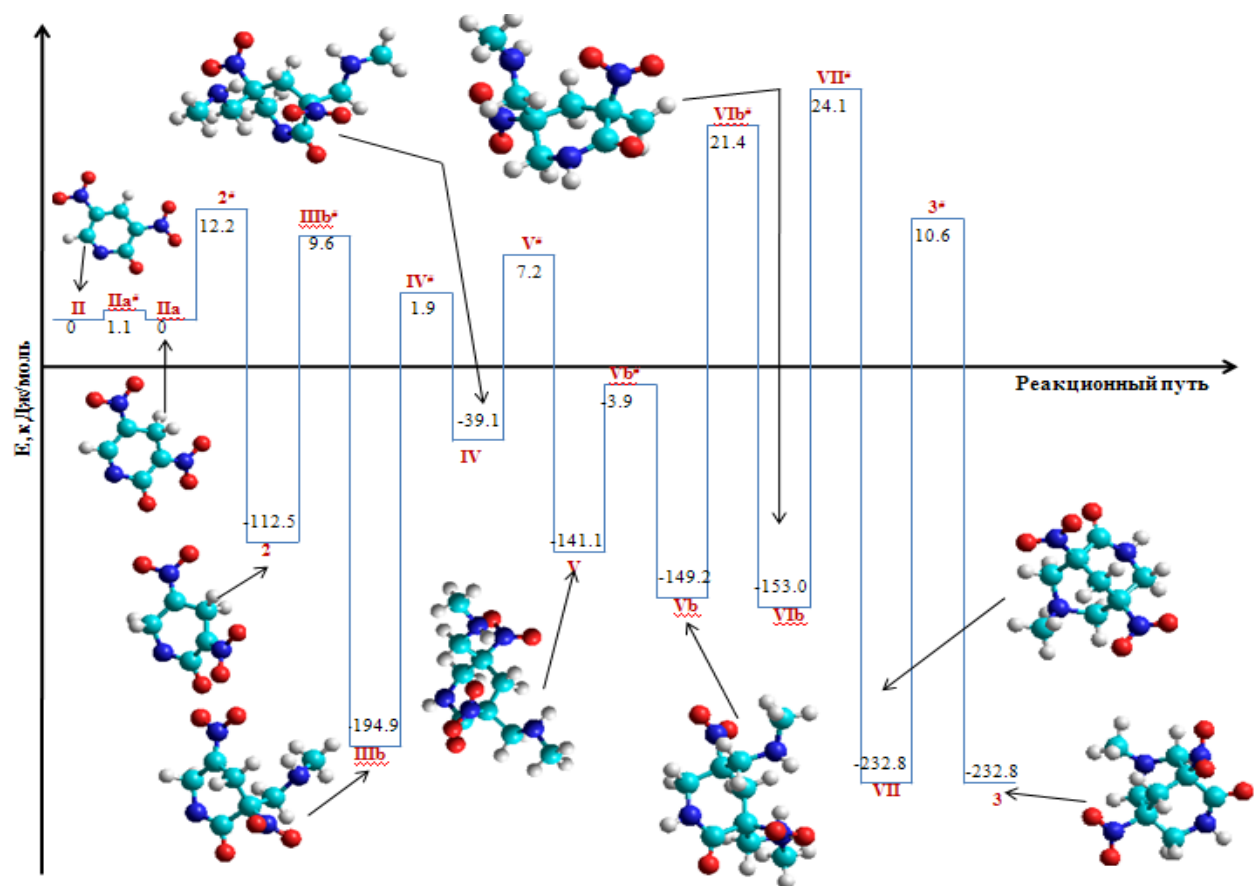


Рис.2.7. Энергетическая диаграмма пути реакции образования 7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-2-она из 3,7-ДНП

## ГЛАВА 3. ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 3.1. Синтез исходных соединений и подготовка растворителей

#### 3.1.1. Синтез и очистка 2-гидрокси-3,5-динитропиридина

Для синтеза 2-гидрокси-3,5-динитропиридина использовался товарный 2-гидроксипиридин. Нитрование проводили по литературной методике [44]:

В трехгорлую колбу емкостью 1 л, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром и установленную в ледяной бане, загружают 75 мл 27%-ного олеума. При перемешивании за 30 минут прибавляют 45 г (0,047 М) 2-гидроксипиридина, затем из капельной воронки в течение 2 часов добавляют нитрующую смесь, состоящую из 292 мл 27%-ного олеума и 157 мл дымящей азотной кислоты, поддерживая температуру реакционной массы 5—8°. После этого реакционной массе дают принять комнатную температуру, а затем при перемешивании осторожно нагревают ее на водяной бане до 80—85° и выдерживают при этой температуре 70 минут. По охлаждении смесь выливают на лед (500 г) и оставляют на ночь. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 100 мл воды и сушат на воздухе.

Выход 3,5-динитро-2-оксипиридина равен 40 г (83%); т. пл. 176—178°.

#### 3.1.2. Подготовка реагентов и растворителей

Амины использовались в виде готовых реагентов - солей (гидрохлоридов, гидробромидов) или свободных оснований.

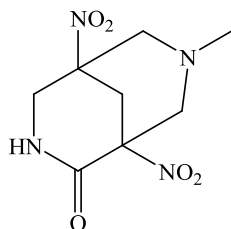
Растворители очищали и абсолютировали по известным методикам [49]. Их чистоту контролировали по температуре кипения и показателю преломления на рефрактометре ИРФ-22.



### 3.2. Методика синтеза производных 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов (3)

1 г (0.005 моль) 2-окси-3,5-динитропиридина растворяли в 10 мл смеси диметилформамида и этанола (1:1), прибавляли 0.53 г (0.005 моль) карбоната натрия в 10 мл воды. При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли 0.76 г (0.02 моль)  $\text{NaBH}_4$  в течение 5 минут, затем перемешивали еще несколько минут. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10 – 15 °С. После окончания восстановления, о чем судили по уменьшению интенсивности окраски, приливали охлажденный раствор 2.5 мл 32% формальдегида (0.03 моль) и 0.015 моль соответствующего гидрохлорида или свободного амина в 8 мл смеси этанол-вода (1:1). С помощью 20%-ного раствора ортофосфорной кислоты рН реакционного раствора доводили до 4.0, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Соединения (III) перекристаллизовывали из пропанола-2.

**7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (3):** Выход



82%, т. пл. 195-196 °С,  $R_f$  0.27. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.44 ш.с (1H,  $\text{NH}$ ), 3.88 д (1H,  $\text{H}^4_a$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.60 д (1H,  $\text{H}^4_e$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.32 д (1H,  $\text{H}^6_e$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.52 д (1H,  $\text{H}^6_a$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.41 д (1H,  $\text{H}^8_e$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.61 д (1H,  $\text{H}^8_a$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.37 д (1H,  $\text{H}^9_e$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.84 д (1H,

$\text{H}^9_a$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.36 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр (75.47 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.):  $\text{C}^1$  (86.52),  $\text{C}^2$  (163.90),  $\text{C}^4$  (47.42),  $\text{C}^5$  (81.55),  $\text{C}^6$  (62.63),  $\text{C}^8$  (57.05),  $\text{C}^9$  (34.20), 44.41 ( $\text{NCH}_3$ ). Найдено, %: С 39.44, 39.41; Н 4.93, 4.94; N 22.97, 22.98.  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 39.35; Н 4.95; N 22.94. LCMS,  $m/z$ : 244 [ $\text{M}^+$ ].

### 3.3. Физико-химические методы исследований

Коэффициенты удерживания ( $R_f$ ) определяли на пластинках Silufol UV-254 при использовании следующей системы элюентов: ацетон-толуол-гептан (1:4:1), детектирование УФ светом и парами иода.



*Температуры плавления* соединений измеряли на столике Кофлера фирмы Voetius. Скорость нагрева составляла 4 град/мин.

*Спектры ЯМР*  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Bruker DRX-400 [300.40 МГц ( $^1\text{H}$ ), 75.47 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] в ДМСО- $d_6$  внутренний стандарт – ГМДС. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) в шкале  $\delta$  относительно гексаметилдисилоксана. Указана мультиплетность сигнала: с - синглет, д - дублет, т - триплет, к - квадруплет, м - мультиплет. Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) выражены в герцах (Гц) [50, 51, 52].

*Регистрацию ИК спектров* производили на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr (1.5:300) с разрешением 4  $\text{см}^{-1}$ . Волновые числа колебаний приведены в обратных сантиметрах ( $\text{см}^{-1}$ ).

Использовали набор *квантово-химических полуэмпирических методов*, содержащихся в пакете программы HyperChem 8.01 фирмы HyperCube (США). Оптимизацию геометрии проводили путем минимизации общей энергии по всем геометрическим параметрам в рамках метода сопряженного градиента до достижения пороговой величины нормы градиента в  $10^{-4}$  ккал/Å. Вычисления энергий для каждой ядерной конфигурации проводили с помощью итеративного метода самосогласованного поля (ССП). Самосогласование считали завершенным при получении разности энергий двух последовательных итераций величиной менее 0.00001 ккал/моль. В расчетах использовали набор полуэмпирических параметров методов PM3.

## ВЫВОДЫ

1. Двухстадийным методом был осуществлен синтез 7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-2-она, строение которого было доказано методами ИК-, ЯМР-спектроскопии.
2. Проведено квантово-химическое исследование взаимодействия 3,5-динитропиридин-2-ола с гидрид-анионом. Показано, что атака гидрид-иона на первой стадии протекает, согласно зарядовому и термодинамическому факторам, в положение C<sup>4</sup>.
3. Проведено квантово-химическое исследование реакции циклизации с участием гидридного аддукта 3,5-динитропиридин-2-ола в условиях реакции Манниха.
4. Методом синхронного транзита рассчитаны энергии активации элементарных актов рассматриваемых процессов.

#### 4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Степанов Н. Ф. Квантовая механика и квантовая химия. — М.: Мир, 2001. — С. 519.
2. George C. Schatz, Mark A. Ratner, Mark A. Ratner: *Quantum Mechanics in Chemistry*. Dover Publications. 2002.
3. Helen O. Leung, Mark D. Marshall, Donald A. McQuarrie: *Quantum Chemistry: Problems and Solutions / Edition 2*. University Science Books. 2007.
4. A. Hernandez-Laguna, J. Maruani, R. McWeeny and S. Wilson (eds.): *Quantum Systems in Chemistry and Physics. Volume 2: Advanced Problems and Complex Systems*, Granada, Spain, 1998. 2000.
5. Квантовая механика и квантовая химия: учеб. Пособие для студ. высш. учеб. заведений / В.И. Барановский. - М.: Издательский центр «Академия», 2008.- 384с.
6. Donald A. McQuarrie: *Quantum Chemistry / Edition 2*. University Science Books. 2007.
7. Atkins, P.W.; Friedman: *Molecular Quantum Mechanics (4th ed.)*. Oxford University Press. 2005.
8. J. Maruani, C. Minot, R. McWeeny, Y.G. Smeyers and S. Wilson (eds.): *New Trends in Quantum Systems in Chemistry and Physics. Volume 2: Advanced Problems and Complex Systems*. 2001.
9. Neil S. Ostlund, Neil S. Ostlund: *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications. 1996.
10. Блохинцев Д.И. Основы квантовой механики / Д.И.Блохинцев.- М.: Лань.2004.
11. Michael Mueller: *Fundamentals of Quantum Chemistry Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computations*. Rose-Hullman Institute of Technology Terre Haute, Indiana. 2001.

12. Y. Ellinger and M. Defranceschi (eds.): *Strategies and Applications in Quantum Chemistry*. From Molecular Astrophysics to Molecular Engineering. 1996.
13. Кларк Т. Компьютерная химия. М.: Мир, 1990. 383с
14. Donald D. Fitts: *Principles of Quantum Mechanics as Applied to Chemistry and Chemical Physics*. University of Pennsylvania. 2002.
15. M. A. L. Marques, A. Castro, and A. Rubio, *J. Chem. Phys.* 115, 3006 (2001)
16. M. A. L. Marques, A. Castro, G. F. Bertsch, and A. Rubio, *Comput. Phys. Commun.* 151, 60 (2003)
17. A. B. Alchagirov, J.P. Perdew, J. C. Boettger, R. C. Albers, and C. Fiolhais, *Phys. Rev. B* 63, 224115 (2001)
18. F. Nogueira, J. L. Martins, and C. Fiolhais, *Eur. Phys. J. D* 9, 229 (2000).
19. Блатов В.А., Шевченко А.П., Пересыпкина Е.В. Полуэмпирические расчетные методы квантовой химии: Учебное пособие. Изд.2-е. Самара: Изд-во Универс-групп», 2005. 32 с.
20. Квантовохимические расчеты в органической химии и молекулярной спектроскопии / К. Я. Бурштейн, П.П. Шорыгин. - М.: Наука, 1989. 104с.
21. Binkley J.A., Pople J.A., Nehre W.J. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1980. v. 102, N 3. p.939-947.
22. Clark T., Chandrasekhar J., Spitznagel G. et al. // *J. Comput. Chem.* 1983. Vol. 4, N 3. P. 294—301.
23. Thiel W. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1981. Vol. 103, N 6. P. 1413—1420.
24. Schroder S., Thiel W. // *Ibid.* 1985. Vol. 107, N 15. P. 141—150.
25. Schroder S., Thiel W. // *J. Mol. Struct., Theochem.* 1986. Vol. 138. P. 141—150.
26. Губанов В. А., Жуков В. П., Литинский А. О. Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей в квантовой химии. — М.: Наука, 1976.

27. Минкин В. И., Симкин Б. Я., Миняев Р. М. Квантовая химия органических соединений. Механизмы реакций. - М.: Химия, 1986.
28. Стромберг А. Г., Семченко Д. П. Физическая химия - М.: Высшая школа, 2001.
29. Эмануэль Н.М., Кнорре Г. Д. Курс химической кинетики. — М.: Высшая школа, 1984, 463 с.
30. Панченков Г.М., Лебедев В. П. Химическая кинетика и катализ. — М.: Химия, 1985, 590 с.
31. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакции.- М.: Высшая школа, 1988, 391 с.
32. Шмид Р., Сапунов В.Н. Неформальная кинетики. - М.: Мир, 1985, 264 с.
33. Димитров В.И. Простая кинетика. - Новосибирск: Наука, 1982, 381 с.
34. Денисов Е.Т., Саркасов ОМ., Лихтенштейн Г.И. Химическая кинетика. - М.: Химия, 586 с.
35. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. Пер. с англ. под ред. проф. Варшавского Я. М. Изд. 3-е, М., «Химия», 1977, 311 с.
36. Никифорова, Е.Г., Королев, М.А., Шахкельдян, И.В., Дутов, М.Д., Грудцын, Ю.Д., Атрощенко, Ю.М., Шевелев, С.А., Субботин, В.А. // ЖОрХ.- 2001.- Т. 37.- С. 771.
37. Шабаров Ю.С., Курс органической химии/ Ю.С. Шабаров- М.: Химия, 1998, с 227
38. Дрюг ВюГ., Курс органической химии/ В.Г. Дрюг, М.С. Малиновский-М.: Высшая школа, 1980, с 345.
39. Органические реакции/ под. ред Р.Адамса, сб №1/ Р. Адамс, В. Бахман, Дж. Джонсон- М.: Химия, 1995, с 328-427
40. Scott K. Bur, Stephen F. Martin, Vinilogus Mannich reaction: celectiv and synthetis utility.- Tetrahedron 2001, №57, p. 3221-3242

41. Stephen F. Martin, Evolution of the Vinylogous Mannich Reaction as a Key Construction for Alkaloid Synthesis.- Acc. Chem. Res. 2002,- № 35,- p.895-904
42. Albert Padwa, Scott K. Bur, Diana M. Danca, John D. Ginn, Stephen M. Lynch, Linked Pummerer–Mannich Ion Cyclizations for Heterocyclic Chemistry.- Synlett 2002, № 6, рю 851–862
43. Armando Cordova, The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction.- Acc. Chem. Res. 2004, №37, p 102-112
44. Методы получения химических реактивов и препаратов. /Под ред. Р.П. Ластовского. М.: ИРЕА. 1971. Вып. 23. 179 с.
45. Попов, К.И., Цирульникова, Н.В., Дятлова, Н.М. // Усп. Химии.- 1995.- Т. 64.- 1003.
46. Severin T., Batz D., Kramer H. Synthese von Trinitro-aza-adamantan-Derivaten. - Chem.Ber. 1971, 104, p. 950-953.
47. Перспективные процессы и продукты малотоннажной химии / И.В. Шахкельдян, Ю.М. Атрощенко, С.С. Гитис, Е.Г. Никифорова, О.В. Леонова, Н.Н. Алехина, Е.Н. Алифанова, Е.В. Чудаков, В.А. Субботин, Д.Н. Моисеев, И. В. Иванов // Уфа: Реактив.- 1999.- Т. 2.- С. 70.
48. Афанасьев Е.Н., Разумов К.О., Шахкельдян И.В., Якунина И.Е. и др // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: Матер. XXI Международн. научно-технич. конф. «Реактив-2008».- Т.1.- Уфа, 2008. С. 24-25.
49. А.Н. Щукин, И.В. Шахкельдян, А.Н. Шумский, О.И. Бойкова, Ю.М. Атрощенко, Якунина И.Е., К.И.Кобраков // Известия вузов. Химия и хим. технология. - 2009. - Т. 52. – Вып. 11. - С. 20-23.
50. А.Ю. Медведева, М.Б. Никишина, И.В. Шахкельдян, Ю.М. Атрощенко, Якунина И.Е. // Матер. XXII Международ. научно-технич. конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (РЕАКТИВ-2009). - Уфа: Изд-во «Реактив». 2009. -С. 44-45.

51. Мелехина, Е.К., Шахкельдян, И.В., Атрощенко, Ю.М., Мелехина, Н.К., Субботин, В.А. // Хим. технол.- 2003.- С. 8.
52. Мелехина, Е.К., Шахкельдян, И.В., Атрощенко, Ю.М., Мелехина, Н.К., Матюшенко, О.А., Субботин, В.А., Алифанова, Е.Н., Стемпинь, Н.Д., Горностаева, Ю.А // Сер. хим.- Тула: Изв. ТулГУ.- 2002.- Т. 3.- С. 129.
53. Особенности хлорирования 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов / Ю.М. Атрощенко, Н.К. Мелехина, И.В. Шахкельдян и др. - Ж. орган. химии 2006, т. 42, 8, 1239-1243.
54. Производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана VIII. Синтез и свойства 6(7)-R-3,3-диметил-1,5-динитро-3-азонибицикло[3.3.1]нон-6-ен иодидов / И.В. Шахкельдян, Н.К. Мелехина, Ю.М. Атрощенко и др. – Ж. орган. химии 2004, т. 40, 2, 275-282.
55. Производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана IX. Синтез и молекулярная структура 3-азабицикло[3.3.1]нонан-1,5-диаминов в растворе и в твердом состоянии / М.В. Копышев, И.В. Шахкельдян, Л.М. Козлова и др. - Ж. орган. химии, 2004, т. 40, 2, 283-288.
56. Synthesis of some analogues of cytosine: unusual reduction pathways for tertiary nitro groups in sterically constrained molecules / K.J. Blackall, D. Hendry, R.J. Pryce, S.M. Roberts. – J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1995, 21, p. 2767-2772.
57. Armando Cordova, The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction.- Acc. Chem. Res. 2004, №37, p 102-112.
58. Borbulevych, O.Ya., Shakheldyan, L.V., Leonova, O.V., Atroshchenko, Yu.M., Alifanova, E.N. // Acta Cryst. (E).- 2002.- Vol. 58.- P. 1363.
59. Wall R.T. Studies in the 3-azabicyclo[3.3.1]nonane system. A novel route to derivatives of 3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-one. – Tetrahedron 1970, 26(9), p. 2107-2117.
60. Морозова Е.В., Атрощенко Ю.М., Стемпинь Н.Д. // Тезисы докладов XIV Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2012» - М.: Изд-во МИТХТ, 2012. – С. 223.